

Leberstoffwechsel in der frühen postoperativen Phase unter dem Einfluß von Fruktose

Ulrich Speer

München

1982

Aus der III. Medizinischen Klinik des Krankenhauses

München Schwabing (Chefarzt: Prof. Dr. med. H. Mehnert)

und

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München (Klinikum

Großhadern, Direktor: Prof. Dr. med. G. Heberer)

LEBERSTOFFWECHSEL IN DER FRÜHEN POSTOPERATIVEN
PHASE UNTER DEM EINFLUSS VON FRUKTOSE

Inaugural Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwigs-Maximilians-Universität

zu München

vorgelegt von

Ulrich Speer

München 1981

Mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med.G.Dietze

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med.H.Mehnert

Dekan: Prof.Dr.med.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 14.1.1982



Meinen Eltern in
Liebe und Dankbarkeit

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

A.

Einleitung

B.

Methodik

I. Untersuchungsgut und Standardisierung

1. Untersuchungsgut

2. Standardisierung und Auswahl

der Patienten

- Standardisierung

- Operativer Eingriff

- Narkose

- Infusion, Medikamente

- Zeitpunkt der Untersuchung

II. Technische Durchführung des Versuchs

1. Katheterisierung der Lebervene bei

den operierten Patienten

2. Katheterisierung der Lebervene bei

den Probanden der Kontrollgruppe

3. Punktion der Arteria femoralis dextra

4. Versuchsaufbau

III. Blutgewinnung und zeitlicher Ablauf

der Untersuchungen

IV. Messung der Leberdurchblutung

V. Substrat- und Sauerstoffanalysen

1. Aufbereitung der Blutproben
2. Bestimmungen im Vollblut
 - a. Hämatokrit
 - b. Sauerstoff
3. Bestimmungen im Serum
 - a. Insulin
 - b. Freie Fettsäuren
 - c. Glyzerin
4. Bestimmungen im enteweißten Überstand
 - a. Fruktose
 - b. Glukose
 - c. Laktat
 - d. Pyruvat
 - e. β -Hydroxybutyrat
 - f. Azetazetat

VI. Mathematische und statistische Methoden

C..

Ergebnisse

1. Leberdurchblutung
2. Fruktose

3. Glukose
4. Laktat
5. Pyruvat
6. Freie Fettsäuren
7. Glyzerin
8. β -Hydroxybutyrat
9. Azetazetat
10. Insulin
11. Sauerstoff

D.

Diskussion

E.

Zusammenfassung

F.

Literaturverzeichnis

G.

Anhang

- Tabellen der Einzelwerte

A.

Einleitung

Die Indikation zur parenteralen Ernährung ist nach Operationen, Traumen und in der Intensivtherapie von schweren internistischen Erkrankungen gegeben. Durch die rechtzeitige parenterale Nährstoffzufuhr soll die Eiweißkatabolie des Körpers in Streßsituationen verringert und daraus resultierende lebensbedrohliche Störungen vermieden werden. Es kommen dazu neben Aminosäuren Fette und Kohlenhydrate in Frage. Da die Verwendung von Fettemulsionen wegen einer möglichen negativen Beeinflussung der Blutgerinnung (5, 18, 41, 56, 64, 77, 66, 70, 81) sowie des retikulo-endothelialen Systems (57, 92 a, 113) nicht ohne Probleme ist, sind als Träger der kalorischen Versorgung die Kohlenhydrate von primärer Bedeutung. Hier bietet sich in erster Linie die Glukose zur parenteralen Ernährung an, die im menschlichen Organismus natürlich vorkommt. Der postoperative bzw. posttraumatische Stoffwechsel ist jedoch durch Störungen in der

Glukoseverwertung (30, 33, 83, 90, 95, 109, 110) und durch gesteigerte Glukoneogenese (15, 46, 48, 72, 73), entsprechend einer diabetes-ähnlichen Situation, gekennzeichnet. Somit führt die Infusion der Glukose häufig zu therapiebedürftigen Hyperglykämien mit nachfolgenden Störungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basenhaushalt. In dieser Situation wird die Zufuhr von exogenem Insulin notwendig. Diese ist jedoch nicht problemlos, da für jeden einzelnen Patienten eine unterschiedliche Ansprechbarkeit auf das applizierte Insulin besteht, wobei die individuelle Insulinempfindlichkeit wieder von Tag zu Tag entsprechend dem klinischen Zustandsbildes wechselt.

Es kann also unter der Infusion von Glukose zu unkontrollierbaren und unvorhersehbaren Blutzuckerschwankungen von erheblichem Ausmaß kommen, die gerade bei Bewußtlosen bzw. postoperativ bedenklich sind. Aus diesem Grunde findet die Fruktose, die bei parenteraler Gabe den Blutzuckerspiegel praktisch nicht beeinflußt, als Alternative zur Glukose in der kalorischen Versorgung mit Kohlehydraten

gerne Verwendung. Ihr Einsatz ist jedoch ebenfalls nicht ohne Probleme. Es finden sich in der Literatur Berichte über die Entwicklung einer Hyperlaktämie, Hyperurikämie, Anstieg der Serumtriglyceride und Abfall des Serumphosphats (3, 10, 16, 35, 36, 37, 38, 43, 53, 74, 105, 106) während der Gabe von Fruktose. Im Weiteren konnte gezeigt werden, daß entsprechend der raschen hepatischen Phosphorylierungsrate durch das hochaktive Enzym Fruktokinase ein Abfall der energiereichen Phosphate in der Leber (17, 19, 74, 107) eintritt. Bei Untersuchungen an gesunden Probanden konnte man jedoch beobachten, daß diese Steigerung des hepatischen Stoffwechsels nur über kurze Zeit erfolgte und dann wieder normalisiert wurde (26). Es liegen somit mehrere Untersuchungen in vivo sowie in-vitro über die Beeinflussung des Leberstoffwechsels durch Fruktose beim Gesunden vor.

Für die Situation, in der die Fruktose therapeutisch zur Anwendung gelangt, nämlich postoperativ, sind bisher noch keine Untersuchungen durchgeführt und Ergebnisse vorgelegt worden. Es lag deshalb nahe,

den hepatischen Energie- und Substratstoffwechsel unter dem Einfluß von Fruktose nach einem chirurgischen Eingriff zu untersuchen.

B.

Methodik

I.

1. Untersuchungsgut

Für die Untersuchung der Beeinflussung des Leberstoffwechsels durch Fruktose stellten sich 13 Personen zur Verfügung. Es handelte sich um stoffwechselgesunde Männer, von denen acht 3 - 4 Stunden nach einem mittelschweren Oberbaucheingriff (selektive proximale Vagotomie, Appendektomie) untersucht wurden. Bei vier dieser Patienten wurde unter Fruktoseinfusion Blut zur Substratbestimmung abgenommen. Mit identischem Versuchsaufbau wurde bei den restlichen vier Patienten ohne Blutabnahmen lediglich die Leberdurchblutung gemessen. Diese Trennung der Untersuchung wurde nötig, da die gemeinsame Durchführung technisch zu schwierig gewesen wäre; zum anderen wurde die Belastung für die Probanden damit verringert.

Als Kontrollgruppe diente ein Kollektiv von fünf stoffwechselgesunden, normalgewichtigen Studenten im Alter von 22 - 33 Jahren nach einem Übernachtfasten.

Alle Probanden wurden über Ziele und Risiken der Untersuchung entsprechend den Richtlinien der Deklaration von Helsinki der "World Medical Association" (1964) unterrichtet (108). Die Studie wurde der Ethikkommission des Sonderforschungsbereiches 51 an der Universität München zur Prüfung vorgelegt und genehmigt.

2. Standardisierung und Auswahl des Patientenkollektivs

Alle Patienten wurden gründlich internistisch voruntersucht. Bei anamnestischem Vorliegen einer Hepatitis, einer Systemerkrankung, einer Allergie oder einer psychischen Störung, bei Einnahme von Medikamenten, bei einem Übergewicht von mehr als 20 Prozent oder bei Anhalt für eine vorliegende Gesundheitsstörung wurden die Untersuchten von der Studie ausgeschlossen und bei Bedarf ärztlicher Behandlung zugeführt.

Neben einer eingehenden physikalischen Untersuchung wurden folgende klinisch-chemische Parameter bestimmt (Normalbereich in Klammern):

Transaminasen - SGPT	(4 - 20 E/l)
- SGOT	(4 - 20 E/l) (51,60,88,111)
alkalische Phosphatase	(- 200 E/ l)
Cholesterin	(120 - 240 mg%) (98)
Triglyceride	(100 - 200 mg%) (32)
Nüchternblutzucker	(50 - 100 mg %) (96)

Ferner wurde eine Elektrophorese (58) und ein Gerinnungsstatus (14) nach üblicher Methodik durchgeführt. (Klinische Daten siehe Tabelle 1).

Um in der Kontrollgruppe eine möglichst konstante und vergleichbare Stoffwechsellage als Ausgangspunkt der Untersuchungen zu erreichen, wurden die Probanden verpflichtet, ab 18 Uhr des Vorabends keine Nahrung mehr zu sich zu nehmen und nicht mehr zu rauchen. Als letzte Mahlzeit erhielten sie eine standardisierte Formeladiät, die sich aus 60 % Kohlehydraten, 20 % Fett und 20 % Eiweiß (Bisorbin MCT^R, Firma Pfrimmer, Erlangen) zusammensetzte. Davon erhielt jeder Proband 7 kcal/kg $\approx$ 29,3 Joule/kg Körpergewicht.

Tabelle 1:

Klinische Daten der operierten Patienten sowie der stoffwechselgesunden Probanden

Nr.	Name	Alter	Größe	Gewicht	Operation	SGOT	SGPT	nBZ	Trigl.	Chol.
1	M.A.	36	182	59	Vagotomie	8	7	76	136	-
2	B.S.	32	176	75	Vagotomie	11	14	74	142	185
3	K.J.	28	180	77	Vagotomie	9	6	74	-	202
4	P.H.	30	186	84	Appendektom.	11	12	86	136	157
5	S.R.	38	173	63	Vagotomie	7	6	78	114	182
6	P.G.	40	180	80	Vagotomie	9	11	78	168	142
7	K.S.	42	164	72	Vagotomie	6	10	91	119	157
8	J.P.	42	176	75	Vagotomie	7	18	72	124	174

Gesunde Probanden

1	G.H.	22	178	72	-	6	5	91	104	220
2	R.P.	33	175	70	-	6	5	90	90	185
3	S.H.	30	182	75	-	11	7	102	139	205
4	H.W.	26	179	82	-	11	8	84	136	240
5	S.R.	27	175	65	-	6	6	88	140	180

Alter (Jahre); Größe (cm); Gewicht (kg);

Serum-Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (SGOT, U/l); Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT, U/l); Nüchtern-Blutzucker (nBZ, mg/dl); Triglyceride (Trigl., mg/dl) und Cholesterin (Chol., mg/dl) aller operierten Patienten sowie der stoffwechselgesunden Probanden, die an der Studie teilgenommen haben.

Operativer Eingriff

Die operierten Probanden waren der üblichen Operationsvorbereitung unterzogen worden. In die Studie wurden nur Patienten mit selektiven proximalen Vagotomien und Appendektomien aufgenommen. (Klinische Daten siehe Tabelle 1).

Narkose:

Alle Patienten wurden 30 Minuten vor der Narkose mit 0,5 mg Atropin und 2,0 ml Thalamonal^R intramuskulär praemediziert. Nach der Narkoseeinleitung mit 5 mg/kg Körpergewicht Trapanal^R wurden die Patienten intubiert und erhielten eine Neuroleptnarkose mit Dihydrobenzperidol (0,17 mg/kg Körpergewicht) und Fentanyl^R (0,015 mg/kg Körpergewicht). Die Patienten wurden mit einem Lachgas-Sauerstoffgemisch (Verhältnis 2,6 : 1,6 Vol%) normoventiliert. In einigen Fällen wurde das Zusetzen von Halothan^R (bis zu 0,5 Vol%) zur Vertiefung der Narkose nötig. Die Relaxation wurde mit Pancuronium^R (0,1 mg/kg Körpergewicht) durchgeführt.

Infusion, Medikamente

Während der Operation sowie in der postoperativen Phase bis Versuchsbeginn wurden nur physiologische Kochsalzlösung und Macrodex^R infundiert. Ausser Fortral^R zur postoperativen Schmerzbekämpfung wurden sonst keine Medikamente appliziert.

Zeitpunkt der Untersuchung

Die Untersuchungen wurden in der früheren postoperativen Phase durchgeführt. Sie begannen drei bis vier Stunden nach Beendigung der Operation.

Störungen von Seiten der Atem- und Kreislauffunktion waren zu diesem Zeitpunkt klinisch nicht manifest.

II.

Technische Durchführung des Versuchs

Die Eingriffe an der Gruppe der stoffwechselgesunden, operierten Probanden wurden in der chirurgischen Klinik der Universität München vorgenommen, wobei die Katheterisierung der Lebervene über die Vena femoralis nach der Seldinger-Methode noch in der Operationsnarkose vorgenommen wurde.

Die Untersuchungen bei der Kontrollgruppe wurden unter sterilen Verhältnissen und absoluter Schmerzfreiheit in einem Operationsraum durchgeführt. Für die Lebervenenkatheterisierung stand ein Röntgengerät mit Monitor zur Verfügung.

1. Katheterisation der Lebervene bei den operierten Patienten

Nach Beendigung des mittelschweren Oberbaucheingriffes wurde noch in Narkose die Katheterisierung der Lebervene von der Vena femoralis dextra aus von einem Fachmann vorgenommen. Nach Rasur und gründlicher Desinfektion der rechten Leistengegend wurde die Vena femoralis dextra ca. 3 - 4 cm unterhalb des Liga-

mentum inguinale punktiert. Nach dem Einstich einer großkalibrigen Nadel wurde ein Mandrin (William Cook Europa A/S Type TSF, Nr. 31657, Länge 100 cm) durch die Kanüle vorgeschoben. Nach Entfernung der Nadel konnte nun der vorgesehene Katheter (Angiographik Catheter, William Cook Europa ApS, Type BPZ, Länge 65 cm, Biegung C 3, Söborg, Denmark) auf den Mandrin gefädelt und über die Vena femoralis, Vena iliaca externa, die Vena cava inferior in die große rechte Lebervene vorgeschoben werden. Der Eingriff wurde unter Röntgenkontrolle vorgenommen. Für die Zeit bis Versuchsbeginn sowie während des Versuchs wurde der Katheter mit 0,9 %iger heparinisierte (1 E/ml) Kochsalzlösung durchgängig gehalten.

2. Katheterisierung der Lebervene bei der Kontrollgruppe

Nach gründlicher Desinfektion des gesamten linken Armes einschließlich Schulter- und Handgelenk mit Merfen^R und einer Lokalanästhesie mit 1%igem Xylocain^R wurde in der Ellenbeuge durch Stichincision eine Unterarmvene von kleinem bis mittlerem Kaliber freigelegt.

Unter Röntgenkontrolle erfolgte nun die Einführung eines Goodale-Lubin-Katheters (525c, Größe 7, US-Catheter and Instruments, Glenforce New-York, USA) über die Vena subclavia in die rechte große Lebervene durch den Fachmann.

Der Katheter wurde für die Dauer des Versuchs in dieser Lage belassen und mit 0,9 %iger heparinierter (1 E/ml) Kochsalzlösung durchgängig gehalten.

3. Punktion der Arteria femoralis dextra

Bei der Kontrollgruppe wurde zur arteriellen Blutentnahme die Arteria femoralis dextra punktiert. Der Eingriff erfolgte unter sterilen Bedingungen ca. 3 - 4 cm unterhalb des Ligamentum inguinale. Die Schmerzfreiheit wurde durch örtliche Betäubung mit 1 %igem Xylocain^R hergestellt.

Zur Punktion wurde eine Cournand-Nadel (Größe PE 160, Kifa Schweden) verwendet. Auch diese Nadel wurde mit 0,9 %iger heparinierter (5 E Heparin/ml) Kochsalzlösung gespült. Es wurde mittels eines Perfusors (Braun-Melsungen) entgegen dem arteriellen

Druck infundiert.

Da bei den operierten Patienten zum Zweck der intraoperativen, blutigen Blutdruckmessung bereits ein arterieller Zugang bestand (Abocath Nr. 18 in der Arteria radialis), war bei diesen Versuchspersonen eine neuerliche arterielle Punktion nicht mehr nötig.

Die sterile Blutentnahme aus allen punktierten Gefäßen war durch Dreiweghähne in den Infusionssystemen gewährleistet.

Insgesamt erhielten die Probanden nicht mehr als 500 Einheiten Heparin und 300 ml Kochsalzlösung.

III.

Blutgewinnung und zeitlicher Ablauf der Untersuchungen

1. Blutentnahmen Basal und unter Fruktoseinfusion

Nach 15-minütiger Adaptation erfolgten die Blutentnahmen simultan aus dem venösen und arteriellen System.

In der Basalperiode wurde bei 0,5, 10 und 15 Minuten Blut zur Bestimmung eines basalen Mittelwertes entnommen. Nach dieser Basalperiode von 15 Minuten wurde allen Probanden als Initialdosis 10 Gramm Fruktose innerhalb von 5 Minuten als Bolus i.v. appliziert. Anschließend erfolgte mit Hilfe eines Infusomaten (Braun-Melsungen) eine einstündige kontinuierliche Infusion von 0,5 g Fruktose pro kg Körpergewicht und Stunde. Ab der 10. Minute der Fruktoseinfusion wurde insgesamt viermal alle 10 Minuten gleichzeitig aus dem arteriellen und venösen System Blut entnommen. Der Umfang der Blutentnahmen war so berechnet, daß die insgesamt entnommene Menge nicht mehr als 150 ml betrug.

IV.

Messung der Leberdurchblutung

Die Leberdurchblutung wurde während der Basalperiode, innerhalb der ersten 10 und nach 30 Minuten gemessen.

1. Kontrollgruppe

Bei den gesunden Probanden wurde der Blutfluß mit Hilfe der $^{133}\text{Xenon}$ -Inhalationstechnik gemessen. Diese Methode wurde von Conn (20) zur Bestimmung der Durchblutung von Gehirn, Muskel und Leber am Hund entwickelt. Später wurde sie von Veall und Mallet (97) zur Messung der Hirndurchblutung in die Klinik eingeführt.

Schmitz-Feuerhake et al. (89) sowie Dietze et al. (29) haben sie zur Messung der Leberdurchblutung am Menschen modifiziert. Die Vorteile der $^{133}\text{Xenon}$ -Inhalationstechnik gegenüber anderen Methoden liegen in der geringen Belästigung des Untersuchten. Weitere wichtige Argumente, die für diese Methode sprechen, sind ihre Ungefährlichkeit und die fehlende Interferenz zum Stoffwechsel der Leber.

Ausführung:

Der Proband atmet für sechs Minuten ein O_2 - $^{133}\text{Xenon}$ -Gemisch ($0,5 \text{ mCi/l } O_2$) aus einem Spirometer ein. Nachdem er aus dem geschlossenen System ausgekoppelt wird, atmet er wieder Zimmerluft ein, wobei die $^{133}\text{Xenon}$ -haltige Expirationsluft über ein Xenon-Absorptionssystem ins Freie geleitet wird, um einer Zunahme der Raumaktivität vorzubeugen. (Siehe Versuchsaufbau Abb. 1).

In den nächsten 15 Minuten wird mit Hilfe eines NaJ-Kristalls, der über der Leber lokalisiert ist, der Abfall der Radioaktivität in diesem Organ gemessen. Die Aufzeichnung erfolgt durch einen Zweikanalschreiber, der an ein Ratemeter mit einer Zeitkonstanten von 2 Sekunden angeschlossen ist. Die Daten werden gleichzeitig auf ein Bandgerät gespeichert, um eine Reproduktion der Aufzeichnung jederzeit auch mit verschiedenen Bandgeschwindigkeiten durchführen zu können. Die Auswertung erfolgt auf den von Kety (61), Morales und Smith (80) für die Messung des Blutdurchflusses mit Hilfe von radioaktiv markierten Gasen erarbeiteten Grundlagen. Aus der erhaltenen Auswaschkurve

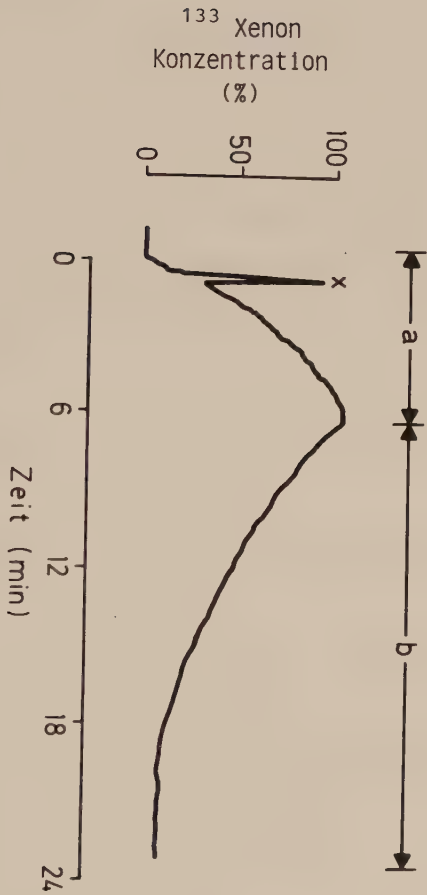


Abb. 2:

Die relative $^{133}\text{Xenon}$ -Konzentration über der Leber während der Inhalationsphase (a) und der nachfolgenden Auswaschphase (b). Bei (x) wurde der Kollimator kurz auf das Lungengewebe gerichtet.

ergeben sich bei halblogarithmischer Auftragung vier Einzelauswaschvorgänge, aus denen sich nach klassischen "peeling-off-Verfahren" (50, 112), der monoexponentiell verlaufende, spezifisch hepatische Auswaschvorgang isolieren läßt (siehe Abbildung 2).

Die aus seiner Halbwertszeit errechnete Auswaschkonstante k ergibt mit dem Verteilungskoeffizienten für $^{133}\text{Xenon}$ zwischen Blut und Lebergewebe ($\lambda = 0,74$) die Leberdurchblutung nach der Formel

$$F = k \cdot \lambda$$

2. Operierte Patienten

Wegen der geringen Atemexkursionen der operierten Probanden konnte bei dieser Gruppe keine ausreichend auswertbare Aufsättigung des Lebergewebes erreicht werden. Deshalb wurden diesen Probanden 3 mCi $^{133}\text{Xenon}$ i.v. appliziert. Damit das injizierte $^{133}\text{Xenon}$ für die Aufsättigungsdauer in genügend hoher Konzentration im Körper verbleiben konnte, atmeten die Probanden dann für 3 Minuten in einem geschlossenen System (Sauerstoffmenge ca. 5 Liter).

Die Registrierung der Daten während der Auswaschphase sowie deren Auswertung wurden dann, wie vorher beschrieben, vorgenommen.

Bei der Analyse der registrierten Kurven fanden sich hier jedoch Werte (siehe Seite 36 - 37), die deutlich unter denen eines gesunden, großen Vergleichskollektivs lagen. Nachdem sich in der Literatur kein Anhalt für eine Reduktion der Leberperfusion nach unkomplizierten chirurgischen Eingriffen findet, dürfte diese verringert kalkulierte Durchblutungsrate wohl methodisch bedingt sein: am ehesten sind dafür Veränderun-

gen des Verteilungskoeffizienten λ zwischen Blut und Lebergewebe als ursächlich anzusehen. Dazu kommt es, da deutliche Veränderungen im Triglycerid und Glykogengehalt der Leber postoperativ bestehen. Eine quantitative Messung des aktuellen Verteilungskoeffizienten konnte aus ethischen Gründen nicht vorgenommen werden, da hierzu eine Leberblindpunktion zum Zeitpunkt der Leberdurchblutungsmessung erforderlich gewesen wäre. Somit war es uns nicht möglich, postoperativ quantitative Flussraten pro 100 Gramm Lebergewebe zu ermitteln. Die errechneten Daten sind jedoch für den einzelnen Patienten während der Fruktoseinfusion gegen die Basalperiode als relative Bezugsgröße verwertbar. Bezüglich der genaueren Diskussion dieser Problematik sei auf Seite 36 verwiesen.

V.

Substratanalysen

1. Aufbereitung der Blutproben

Bei jeder Blutentnahme wurden jeweils 8 ml aus Arterie und Vene entnommen. Davon wurde 1 ml in einer heparinisierten Spritze zur Sauerstoff- und Gasanalyse verwendet, 2 ml Blut wurden in 6 ml 6 %iger Perchloressigsäure enteiweißt und je 5 ml Blut zur Plasmagewinnung zentrifugiert. Die Haematokritbestimmung erfolgte durch Aufziehen von 0,1 ml Vollblut in heparinisierte Mikrokapillaren. Die Analysen von Pyruvat und Azetazetat mußten wegen deren hoher Flüchtigkeit noch am selben Tag vorgenommen werden, während die restlichen Proben bei -20°C zur späteren Bestimmung tiefgefroren wurden.

2. Bestimmungen im Vollblut

a. Hämatokrit

Zur Bestimmung des Hämatokrits wurde das Blut in ungraduierten, heparinisierten Kapillaren in einer

Spezialzentrifuge (Fa. Hettich, BRD) bei 15 000 Umdrehungen zentrifugiert. Die Auswertung erfolgte in dem dazugehörigen Ablesegerät (94).

b. Sauerstoff

Zur Bestimmung des Sauerstoffgehaltes der Blutproben wurde ein Haemoreflektor (Type Brinkmann Haemoreflektor MO 1 - D 596, Kipp- und Zonen-Analysengeräte, Delft, Niederlande) verwandt. Dieses Gerät besteht aus einem Photometer, das mit einem Galvanometer gekoppelt ist. Mit einer Neonlampe als Lichtquelle, einem Ilford 281 Rotlichtfilter und einem infrarotabsorbierenden Interferenzfilter wird ein Absorptionsspektrum von 600 - 680 m μ erzeugt. Darin wird speziell die Reflexion oxygenierten Haemoglobulins gemessen.

Die Analyse wird vorgenommen, indem man 0,5 ml heparinisiertes Vollblut und 0,5 ml einer Dilutionslösung (2 %ige NaCl, 0,3 %iges Na-Salizylat und 0,05 %iges Na-Cyanid) in einer luftfreien Spritze mischt.

Die Verdünnungslösung verbessert die Reflexionseigenschaften der Probe. Die hergestellte Mischung wird in

eine Küvette gegeben und in den Strahlengang des Haemoreflektors gebracht.

Nachdem das Gerät vorher mit Lösungen bekannter Sauerstoffsättigungsgrade geeicht wurde, werden nun die Reflexionswerte abgelesen und in Sättigungsprozent umgerechnet.

Die Sauerstoffkonzentration in $\mu\text{Mol}/100\text{ ml}$ Blut errechnet sich nach der Formel:

$$\frac{S\% \times \text{Hb} \times 1,34}{100 \times 0,022424} \quad \mu\text{Mol}/100\text{ ml}$$

wobei S% der Sättigungswert, Hb die Hämoglobinkonzentration und der Wert 1,34 die Sauerstoffbindungsfähigkeit von 1 g Hämoglobin darstellen. Daten unterhalb 375 $\mu\text{Mol O}_2/100\text{ ml}$ Blut (= 40 % Sauerstoffsättigung) sind bei dieser Methode nicht mehr verwertbar, da die Sauerstoffkonzentration nicht mehr in korrekt linearer Beziehung zu den ermittelten Reflexionswerten stehen. Bei zehnfacher Analyse, durchgeführt mit einer Probe von 94 Sättigungsprozent, ergab sich eine Streuung des Mittelwertes von 1,14 %.

3. Bestimmungen im Serum

a. Insulin

Das Hormon Insulin wurde radioimmunologisch bestimmt. Bei dieser Methode konkurrieren variable Hormonmengen einer Blutprobe mit einer konstanten Menge radioaktiv markierten Hormons um die Bindungsstellen an einer limitierten Antikörpermenge.

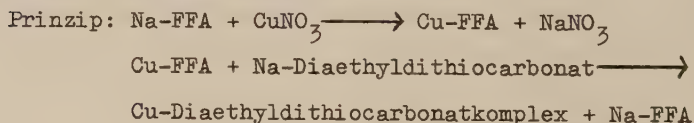
Nach der Abtrennung des freien Insulins durch Adsorption an Dextran-beschichtete Aktivkohle wird das antikörpergebundene markierte Hormon bestimmt.

Die Menge des radioaktiven Insulins wird bei der Messung proportional der steigenden Menge freien Insulins kleiner.

Die in einer Probe enthaltene Insulinkonzentration wird nach Erstellung einer Eichkurve unter Verwendung von Standardinsulin errechnet.

b. Freie Fettsäuren

Methode: photometrischer Farbstest (31)



Die freien Fettsäuren werden zunächst mit Diisopropyläther aus dem Serum extrahiert und nach Verdampfen des Äthers in Chloroform, Heptan und Methanol-lösung wieder aufgenommen.

Nach Zugabe von Kupfernitrat bilden sich Kupferseifen im Überstand, zu denen Natriumdiäthylthiocarbonat gegeben wird und wobei sich mit Kupfer ein gelber Komplex bildet. Die Farbintensität dieses Komplexes ist proportional zum initialen Gehalt der Probe an freien Fettsäuren, die anhand einer mit Standardseren gefertigten Eichkurve errechnet wird. Da in den Erythrozyten keine freien Fettsäuren enthalten sind (9a), erfolgt die Bestimmung im Serum. Die Konzentration im Vollblut erhalten wir unter Berücksichtigung des Hämokrits (Hkt) nach folgender Formel:

$$(FFA) \text{ Vollblut} = \frac{(FFA) \text{ Serum} \cdot (100) \text{ Hkt}}{100} (\mu\text{Äqu}/100 \text{ ml})$$

c. Glyzerin

Methode: enzymatisch photometrisch (32)

Prinzip: Glycerin + ADP $\xrightarrow{\text{GK}}$ Glycerin-3-P-ADP

ADP + Phosphoenolpyruvat $\xrightarrow{\text{PK}}$ ATP + Pyruvat

Pyruvat NADH + H⁺ $\xrightarrow{\text{LDH}}$ Laktat + NAD⁺

Dabei bedeutet GK = Glyzerokinase, PK = Pyruvatkinase,
LDH = Laktatdehydrokinase.

Die aufeinanderfolgenden Reaktionen gewährleisten eine der initialen Glyzerinmenge proportionalen Oxydation des NADH in der dritten Reaktion, in der das Gleichgewicht ganz auf der Seite des Laktats liegt. Als Messgröße für die Berechnung der gesuchten Glyzerinkonzentration dient die Extinktionsabnahme des NADH bei 334 Nanometer.

4. Bestimmungen im enteweißten Überstand

a. Fruktose

Methode: enzymatisch photometrisch (11)

Prinzip: Fruktose + ATP $\xrightarrow{\text{HK}}$ Fruktose-6-P + ADP

Fruktose-6-P $\xrightarrow{\text{PGI}}$ Glukose-6-P

Glukose-6-P + NADP⁺ $\xrightarrow{\text{G6PDH}}$ 6-P-Glukonat + NADPH + H⁺

PGI bedeutet Phosphoglukoisomerase.

Es wird zunächst die oben beschriebene Glukoseanalyse vorgenommen und nach Ende der Reaktion Hexose - Isomerase zugesetzt, die das durch Hexokinase gebildete Fruktose-6-Phosphat umsetzt.

Die erneute Extinktionszunahme von NADPH ist somit ein Maß für die ursprüngliche Fruktosekonzentration.

b. Glukose

Methode: enzymatisch photometrisch (96)

Prinzip: Glukose + ATP $\xrightarrow{\text{HK}}$ Glukose-6-P + ADP

Glukose-6-P + NADP⁺ $\xrightarrow{\text{G6PDH}}$ 6-P-Glukonat + NADPH + H⁺

Dabei bedeutet HK = Hexokinase und G6PDH = Glukose-6-Phosphatdehydrogenase.

Es laufen hintereinander zwei Reaktionen ab, wobei das Gleichgewicht auf der Seite des 6-Phosphoglukonats liegt.

Da unter den angegebenen Bedingungen die Reaktionen stöchiometrisch ablaufen, ist die zu bestimmende Glukosekonzentration der Zunahme an NADH proportional. Die Änderung der Extinktion wird bei 334 Nanometer gemessen.

c. Laktat

Methode: enzymatisch photometrisch (58)

Prinzip: Laktat + NAD + Hydrazin $\xrightarrow[\text{pH } 9,5]{\text{LDH}}$ Pyruvathydrazon +
 $\text{NADH} + \text{H}^+$

Dabei bedeutet LDH = Laktatdehydrogenase

Dadurch, daß entstehendes Pyruvat durch Hydrazin abgefangen wird und entstehende Protonen im alkalischen Bereich neutralisiert werden, verschiebt sich das Reaktionsgleichgewicht ganz auf die Seite des Pyruvats.

Da die Bildung von NADH nach stöchiometrischer Gesetzgebung (58) erfolgt, ist die Zunahme des Extinktion von entstehendem NADH, gemessen bei 334 Nanometer, ein direktes Maß für das oxydierte Laktat.

d. Pyruvat

Methode: enzymatisch photometrisch (25)

Prinzip: $\text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xrightarrow{\text{LDH}} \text{Laktat} + \text{NAD}^+$

Das Gleichgewicht der Reaktion liegt so weit auf der Seite des Laktats, daß ein quantitativer Umsatz garantiert ist. Die Extinktionszunahme des NADH bei 334 Nanometer ist also ein direktes Maß für die in der Probe enthaltene Pyruvatmenge.

e. β -Hydroxybutyrat

Methode: enzymatisch photometrisch (101)

Prinzip: $\beta\text{-Hydroxybutyrat} + \text{NAD}^+ + \text{Hydrazin} \xrightarrow[\text{pH 8,5}]{\beta\text{-HBDH}}$
 $\text{Azetazetathydrazon} + \text{NADH} + \text{H}^+$

β -HBDH bedeutet β -Hydroxybutyratdehydrogenase
Die entstehenden Reaktionsprodukte Azetazetat und Protonen müssen wegen der ungünstigen Gleichgewichtslage durch Hydrazin bzw. das alkalische Milieu abgefangen werden, um eine vollständige Oxydation von β -Hydroxybutyrat zu ermöglichen. Die Zunahme der Extinktion von NADH bei 334 Nanometer ist dadurch der

β -Hydroxybutyratkonzentration in der Probe proportional.

f. Azetazetat

Methode: enzymatisch photometrisch (76)

Prinzip: Azetazetat + $\text{NADH} + \text{H}^+$ $\xrightarrow{\beta\text{-HBDH}}$ β -Hydroxybutyrat + NAD^+

Das Reaktionsgleichgewicht liegt vollständig auf der Seite des β -Hydroxybutyrats, so daß eine Verminderung der Extinktion von NADH dem Azetazetatgehalt der Blutprobe entspricht.

VI.

Mathematisch und statistische Methoden

Bei allen Analysen wurden prinzipiell Doppelbestimmungen durchgeführt. Aus den daraus ermittelten Mittelwerten wurden folgende Berechnungen vorgenommen:

Arterio-lebervenenöse Differenz (AVD)

Arterielle (A) minus lebervenenöse (V) Konzentration.

Dimension: $\mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ bzw. $\mu\text{Äqu}/100 \text{ ml}$

Prozentuale Extraktion

Sie bezeichnet den Quotienten aus der arterio-leber-venösen Differenz multipliziert mit 100 und der arteriellen Konzentration eines Substrates:

$$\frac{AVD \times 100}{A}$$

Die prozentuelle Extraktion gibt an, wieviel Prozent des arteriellen Angebotes von der Leber aufgenommen werden.

Utilisation (Util) bzw. Produktion (Prod.)

Die Utilisation bzw. Produktion errechnet sich aus dem Produkt der arterio-lebervenenösen Differenz ($\mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$) und der Leberdurchblutung (DB):

$$\frac{AVD \times DB}{100} \quad (\mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{min}) \quad \text{oder}$$

($\mu\text{Äqu}/100 \text{ g} \times \text{min}$).

Zur Berechnung von Utilisations- bzw. Produktionsraten im Kontrollkollektiv fanden nur diejenigen arterio-lebervenenösen Substratdifferenzen Verwendung, die während der jeweiligen Durchblutungsmessung ermittelt worden waren.

Im Kollektiv der Operierten sind die Aufnahme- bzw. Abgaberaten der Substrate sowie von Sauerstoff nur als Produkt aus den Mittelwerten der arterio-venösen Differenzen sowie der Leberdurchblutung angegeben, da eine, wie auf Seite 36 ausführlich diskutiert, basale Leberdurchblutung mit einer Rate von 79,9 ml/100 g x min entsprechend einem gesunden Kontrollkollektiv angenommen wurde und dazu die Flußraten während der Fruktoseinfusion als prozentuale, relative Bezugsgrößen umgerechnet worden waren.

Aus den gemessenen und berechneten Werten wurde das arithmetische Mittel ($\bar{x}$) sowie die Standardabweichung vom Mittelwert (SEM) errechnet.

Die Unterschiede zwischen zwei Vergleichskollektiven wurden durch eine Signifikanzberechnung der Mittelwerte gesichert, wobei der Student-t-Test für verbundene oder unverbundene Stichproben Anwendung fand.

Ab einem $p < 0.05$ wurden statistisch gesicherte Differenzen angenommen. Wenn keine anderen Angaben gemacht werden, sind alle Unterschiede, die in dieser Arbeit angegeben sind, signifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ (63). Die Prüfung, ob zwei Parameter in einer linearen Proportionalität zueinander stehen, haben wir nach der Formel:

$$r = \frac{\sum xy - N \bar{x} \bar{y}}{\sqrt{(\sum x^2 - N \bar{x}^2) (\sum y^2 - N \bar{y}^2)}}$$

vorgenommen.

Ab einem $r \leq 0.7$ wurde bei einem $p < 0.05$ ein Zusammenhang zwischen beiden Größen angenommen (63).

C.

Ergebnisse

1. Leberdurchblutung (siehe Tabelle 2)

Die Messung der Leberdurchblutung ergab bei den operierten Probanden einen basalen Mittelwert von $49,6 \pm 7,4$ ml/100 g x min. Dieser Wert liegt wesentlich tiefer als ein entsprechender Vergleichswert von 79,7 ml/100 g x min in einem größeren gesunden Kollektiv (77).

Diese Abweichung ist wohl vor allem durch behinderte Atemexcursionen und die Veränderungen der Diffusionskonstanten Λ bedingt. Nachdem sich in der Literatur für eine Verringerung der Leberdurchblutung nach ähnlichen, unkomplizierten chirurgischen Eingriffen kein Anhalt findet, wird deshalb im folgenden eine basale Leberdurchblutung postoperativ mit 79,7 ml/100 g x min entsprechend eines großen gesunden Vergleichskollektivs (27) angenommen und der gemessene Wert von $49,6 \pm 7,4$ ml/100 g x min dazu als relative Bezugsgröße verwendet.

Tabelle 2:

Einfluß von Fruktoseinfusion auf die Leberdurchblutung bei operierten Patienten (O.: n = 4) und einem gesunden Vergleichskollektiv (K.: n = 5) während einer Basalperiode und einer Infusion von Fruktose¹.

Operierte Patienten

n	Name	LDB		LDB nach		n	Name	LDB		LDB nach	
		basal	10 Min.	30 Min.	30 Min.			basal	10 Min.	30 Min.	30 Min.
1	P.G.	0.78	62,8	76,1	72,1	1	G.H.	90,0	103,0	85,0	85,0
2	K.S.	0.80	36,2	51,8	49,1	2	R.F.	97,0	109,0	93,0	93,0
3	J.P.	0.97	37,5	81,8	54,8	3	S.H.	78,0	88,0	76,0	76,0
4	S.R.	0.77	62,0	62,1	100,7	4	H.W.	75,0	90,0	82,0	82,0
						5	S.R.	86,0	109,0	85,0	85,0

Kontrollkollektiv

$\bar{x}$	0.79	49,6	67,9	69,2 ⁺	85,2	99,8	83,6
SEM	0,01	7,4	6,8	11,6	4,0	4,6	2,8

Tabelle:

Arterielle Konzentrationen (μ U/ml) von Insulin bei operierten Patienten (O.: n = 4) und einem gesunden Kontrollkollektiv (K.: n = 5) während einer Basalperiode sowie einer Infusion von Fruktose¹.

<u>Insulin</u>		0^t		10		20		30		40	
A^2	K	0	$13,1 \pm 3,5^S$	$17,6 \pm 5,0^S$	$19,8 \pm 4,9$	23,0 $\pm$ 6,7	-	-	-	-	-
		K	$4,2 \pm 0,8$	$6,5 \pm 1,3^+$	-	$8,0 \pm 1,7^+$	-	-	-	-	-

Die Werte sind angegeben als Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung, Zeichenerklärung siehe Tabelle : 3

Im Kollektiv der Gesunden stieg die basale Leberdurchblutung von $85,2 \pm 4,0$ während der Infusion von Fruktose auf $99,8 \pm 4,6$ ml/100 g x min nach 10 Minuten an, um nach 30 Minuten den Ausgangswert mit $83,6 \pm 2,8$ ml/100 g x min wieder zu erreichen. Bei den Operierten war ebenfalls eine Erhöhung der Basisdurchblutung von $49,6 \pm 7,4$ auf $67,9 \pm 6,8$ ml/100 g x min nach 10-minütiger Fruktose-Applikation festzustellen. Nach 30 Minuten blieb diese Flußrate, im Gegensatz zum Kontrollkollektiv, jedoch unverändert erhöht bei einem Wert von $69,2 \pm 11,6$ ml/100 g x min.

Der Anstieg der Leberdurchblutung bei den operierten Probanden von $49,6 \pm 7,4$ auf $67,9 \pm 6,8$ ml/100 g x min entspricht einer Steigerung der Flußrate auf 145 ± 25 Prozent des Basalwerts. Bezogen auf eine normale hepatische Basisdurchblutung bedeutet dies eine Erhöhung von 79,9 auf 109 nach 10 Minuten sowie 111 ml/100 g x min nach 30 Minuten.

2. Fruktose (siehe Tabelle 3)

In beiden untersuchten Kollektiven zeigten sich nach 10-minütiger Fruktoseinfusion gleiche arterielle Fruktosekonzentrationen mit Werten um $200 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$, die sich im weiteren Beobachtungszeitraum nicht mehr veränderten.

Auch bei den arterio-lebervenenösen Differenzen lassen sich keine signifikanten Unterschiede aufzeigen: nach 10 Minuten Fruktose-Applikation errechnet sich für die Operierten eine arterio-venöse Differenz von $97,8 \pm 14,1 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$, die für den Rest der Infusionszeit etwa konstant blieb. Bei den Gesunden lag die Extraktion nach 10 Minuten bei $106 \pm 8,7$, nach 40 Minuten bei $101,0 \pm 8,1 \mu\text{Mo}/100 \text{ ml}$.

Die prozentuale Extraktionsrate der Fruktose zeigte in beiden Kollektiven während der Infusionsperiode keine Veränderungen, mit Werten um 55 Prozent war sie jedoch bei den Gesunden signifikant höher als bei den Operierten mit 43 Prozent.

Tabelle 3:

Arterielle Konzentrationen, arterio-lebervenöse Differenzen ($\mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$) sowie hepatische Produktionen bzw. Utilisationen ($\mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$) von Glukose und Fruktose sowie die Leberdurchblutung ($\text{ml}/100 \text{ g} \times \text{min}$) bei operierten Patienten (O.: $n = 4$) und an einem Gesunden Kontrollkollektiv (K.: $n = 5$) während einer Basalperiode und einer Infusion von Fruktose¹.

		Glukose				
		O ^t	10	20	30	40
A ²	O	752,0 ± 111,5 ^S	793,6 ± 100,7 ^S	837,2 ± 88,4 ^S	848,6 ± 85,9 ^S	879,2 ± 89,9 ^S
	K	452,0 ± 23,9	533,6 ± 31,2	565,6 ± 33,0	560,4 ± 31,8	533,8 ± 37,2
AVD ³	O	-67,5 ± 11,4	-123,6 ± 37,8	-120,8 ± 38,6 ^S	-121,2 ± 32,1 ^S	-113,8 ± 29,8 ^S
	K	-56,6 ± 8,1	-61,2 ± 10,4	-46,4 ± 11,5	-42,6 ± 6,1	-37,3 ± 12,9
Prod. ⁵	O	-53,8 ±	-134	-	-134,5	-
	K	-48,2 ± 6,9	-61,2 ± 10,4 ⁺	-	-35,6 ± 5,1 ⁺	-

1
O
4
1

<u>Fruktose</u>							
A ²	O	-	225,0 ± 22,5	220,4 ± 20,5	222,2 ± 21,6	225,6 ± 22,3	
	K	-	189,6 ± 12,9	183,0 ± 12,8	199,0 ± 9,9	193,0 ± 8,9	
AVD ³	O	-	97,8 ± 14,1	92,0 ± 11,5	96,4 ± 12,2	100,6 ± 15,3	
	K	-	106,8 ± 8,7	100,4 ± 5,5	109,2 ± 6,3	101,0 ± 8,1	
%AE ⁴	O	-	42,9 ± 3,3 ^S	41,4 ± 2,6 ^S	43,0 ± 2,6 ^S	43,8 ± 2,6 ^S	
	K	-	56,3 ± 2,0	55,2 ± 1,7	54,9 ± 2,1	52,2 ± 2,8	
P/U ⁵	O	-	106,6	-	107,0	-	
	K	-	106,8 ± 8,7		99,7 ± 5,3	-	

Fortsetzung Tabelle 2:

Leberdurch-				
blutung	0	49,6 ± 7,4	67,9 ± 6,8	-
	K	85,2 ± 4,0	99,8 ± 4,6	-
				69,2 ± 11,6 ⁺
				83,6 ± 2,8
				-

Die Werte sind angegeben als Mittelwerte ± Standardabweichung

- 41 -

- § : Signifikanter Unterschied im unverbundenen Student 's t-Test (p 0,05)
 + : Signifikanter Unterschied im verbundenen Student 's t-Test (p 0,05)
 t : Blutentnahmen bei 0 (= Basalperiode), nach 10, 20, 30 und 40 Minuten Fruktoseinfusion
 1 : 0,5 g Fruktose pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde, vorher 10 g als Bolus in 5 Minuten
 2 : Arterielle Substratkonzentration
 3 : Arterio-lebervenöse Substratdifferenz
 4 : Prozentuale Extraktion
 5 : Substratproduktion bzw. Utilisation in der Leber

Entsprechend dem unterschiedlichen Verhalten der Leberdurchblutung in beiden Kollektiven unter der Gabe von Fruktose ergaben sich verschiedene hepatische Utilisationswerte:

Bei den Operierten stieg die Fruktose-Utilisation in den ersten 10 Minuten auf Werte um $100 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$ an und blieb für den weiteren Versuchszeitraum unverändert erhöht. Auch im Kontrollkollektiv traten keine wesentlichen Veränderungen der Fruktoseutilisation auf, die mit Werten um $100 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$ über die gesamte Versuchszeit gleich blieb.

3. Glukose(siehe Tabelle 3)

Bei den operierten Patienten zeigte sich ein Anstieg der arteriellen Glukose-Konzentrationen von $752 \pm 111,5$ basal auf $793,6 \pm 100,7 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ nach 10 Minuten, der sich kontinuierlich weiter bis auf $879,2 \pm 89,9 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ nach 40-minütiger Fruktoseinfusion fortsetzte. Im Kontrollkollektiv war ebenfalls ein initialer Anstieg der arteriellen Glukosekonzentration von basal $450 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ auf $530 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ nach 10 Minuten zu beobachten. Dann stellte sich jedoch ein

Plateau der arteriellen Glukose-Konzentration auf der Höhe des 10-Minutenwertes ein und blieb bis Versuchsende bestehen.

Bei den Operierten verdoppelte sich die arterio-lebervenöse Differenz von basal $- 67,5 \pm 11,4$ auf $- 123,0 \pm 37,8 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ nach 10 Minuten und blieb für die weitere Versuchsdauer erhöht. Im Kontrollkollektiv zeigte sich, ausgehend von einer basalen arterio-lebervenösen Differenz von $- 56,8 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ in der 5. Minute der Fruktoseinfusion, ein erheblicher Anstieg auf $- 103,8 \pm 17,1 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$, der dann aber schon in der 10. Minute mit $- 61,2 \pm 10,4 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ den Basalwert annähernd wieder erreichte. Bis zur 40. Minute der Fruktoseapplikation war die arterio-lebervenöse Differenz weiter kontinuierlich bis auf $- 16,0 \pm 7,6 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ unter den Ausgangswert abgefallen.

Aufgrund des unterschiedlichen Verhaltens der arterio-lebervenösen Differenzen sowie der Leberdurchblutung in den zu vergleichenden Kollektiven ergeben sich verschiedene hepatische Glukoseproduktionen:

Bei den operierten Patienten stieg die Glukoseproduktion der Leber von basal 75 auf $134 \mu\text{Mol}/100 \text{ g x min}$ nach 10 Minuten an und blieb bis zur 40. Versuchsminute bei einem Wert von $125 \mu\text{Mol}/100 \text{ g x min}$ weiter erhöht. Auch bei den Stoffwechselgesunden war ein initialer Anstieg der Glukoseproduktion von $-48,2 \pm 6,9$ basal auf $104,0 \pm 4,3 \mu\text{Mol}/100 \text{ g x min}$ nach 5 Minuten zu beobachten, der jedoch im Gegensatz zum operierten Kollektiv bereits nach 10 Minuten auf $-61,0 \pm 10,4$ gesunken war und nach 30 Minuten mit $-35,6 \pm 5,1 \mu\text{Mol}/100 \text{ g x min}$ sogar unter dem Ausgangswert lag.

4. Laktat (siehe Tabelle 4)

Die arterielle Konzentration des Substrats Laktat stieg bei den Operierten von basal $49,3 \pm 9,0 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ während der ersten 10 Minuten der Fruktoseinfusion deutlich auf $97,9 \pm 22,7 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ an, um dann bis zur 40. Versuchsminute kontinuierlich bis auf einen Wert von $145,6 \pm 29,3 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ weiter zu steigen. Die gleiche Bewegung vollzog sich im Kontrollkollektiv, in dem sich die arterielle Laktatkonzentration

Tabelle 4:

Arterielle Konzentrationen, arterio-lebervenöse Differenzen ($\mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$) sowie hepatische Produktionen bzw. Utilisationen ($\mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$) von Laktat und Pyruvat bei operierten Patienten (O.: $n = 4$) und einem gesunden Kontrollkollektiv (K.: $n = 5$) während einer Basalperiode und einer Infusion von Fruktose¹.

Laktat	t				
	0	10	20	30	40
A ²	O 49,3 $\pm$ 9,0	97,9 $\pm$ 22,7	109,8 $\pm$ 24,3	123,4 $\pm$ 24,1	145,6 $\pm$ 29,3
	K 48,8 $\pm$ 8,0	109,5 $\pm$ 19,5	122,2 $\pm$ 23,3	136,3 $\pm$ 18,7	163,5 $\pm$ 15,6
AVD ³	O 27,6 $\pm$ 6,6	12,6 $\pm$ 8,7 ^S	3,3 $\pm$ 5,9 ^S	4,9 $\pm$ 7,9 ^S	5,5 $\pm$ 8,3 ^S
	K 14,9 $\pm$ 2,1	-30,5 $\pm$ 11,8	-19,5 $\pm$ 6,6	-35,7 $\pm$ 11,6	-46,0 $\pm$ 11,5
%E ⁴	O 52,6 $\pm$ 7,6	17,0 $\pm$ 14,4 ^S	9,0 $\pm$ 10,3 ^S	10,6 $\pm$ 11,0 ^S	8,0 $\pm$ 8,2 ^S
	K 22,6 $\pm$ 4,2	-	-	-	-
P/U ⁵	O 22,0	13,7	-	4,1	-
	K 12,7 $\pm$ 3,4	-33,2 $\pm$ 12,9	-	-39,6 $\pm$ 9,3	-

Pyruvat

A ²	O 5,9 $\pm$ 0,5	10,1 $\pm$ 1,7	11,0 $\pm$ 1,5	13,1 $\pm$ 2,4	14,2 $\pm$ 2,7
	K 4,5 $\pm$ 0,5	9,7 $\pm$ 2,0	8,7 $\pm$ 2,4	8,6 $\pm$ 2,0	8,8 $\pm$ 1,4
AVD ³	O 2,5 $\pm$ 0,6	-3,3 $\pm$ 2,7 ⁺	-3,4 $\pm$ 3,2 ⁺	-3,3 $\pm$ 2,8 ⁺	-7,7 $\pm$ 4,2 ⁺
	K 1,2 $\pm$ 0,6	-8,0 $\pm$ 3,0	-8,3 $\pm$ 2,9	-10,2 $\pm$ 3,7	-12,9 $\pm$ 2,3
P/U ⁵	O 2,0	3,6	-	-3,7	-
	K 1,0 $\pm$ 0,5	-8,6 $\pm$ 3,3	-	-11,2 $\pm$ 4,0	-

von $48,8 \pm 8,0 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ mit Einsetzen der Fruktoseinfusion kontinuierlich bis auf $163,5 \pm 15,6 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ nach 40 Minuten Infusionsdauer erhöhte.

Die arterio-lebervenöse Differenz zeigte bei den operierten Patienten nach 10-minütiger Applikation von Fruktose einen Rückgang von basal $27,6 \pm 6,6$ auf $12,6 \pm 8,7 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$, der sich nach 30 und 40 Minuten kontinuierlich weiter bis auf Werte um Null fortsetzte. Ein Abfall der arterio-lebervenösen Differenz war ebenfalls bei den Gesunden zu beobachten:

ausgehend von einem Basalwert von $14,9 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ kam es jedoch nicht nur zu einem Sistieren der Laktataufnahme, sondern sogar zu einem Umschlag in eine negative arterio-venöse Differenz bei 10 Minuten mit $-30,5 \pm 11,8$, die sich bis zur 40. Versuchsminute auf $-46,0 \pm 11,5 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ noch weiter steigerte.

Die prozentuale Extraktion betrug bei den Operierten basal $52,6 \pm 7,6$ Prozent. Nach 10 Minuten der Fruktoseapplikation war sie bereits auf $17,0 \pm 14,4$ Prozent abgesunken und erreichte nach 40 Minuten $8,0 \pm 8,2$ Prozent. Bei den Vergleichsprobanden bestand in der

Basalperiode eine prozentuale Extraktion von $22,6 \pm 4,2$ Prozent, die bereits in der 10. Minute der Fruktoseinfusion in eine Laktatabgabe des Splanchnikusgebietes umgeschlagen war.

Im Kollektiv der Operierten ging die basale hepatische Laktataufnahme von 24 auf $14 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$ nach 10 Minuten zurück und sistierte dann über die weitere Zeit der Infusion mit einem 30-Minutenwert von $4 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$. Bei den Gesunden dagegen sistierte die basale Laktataufnahme schon in der 10. Minute der Fruktoseapplikation. Es entwickelte sich dann eine zunehmende Laktatabgabe, ansteigend bis auf ein Maximum von $-39,6 \pm 9,3 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$.

5. Pyruvat (siehe Tabelle 4)

Die arterielle Konzentration von Pyruvat stieg bei den Operierten von $5,9 \pm 0,5$ basal kontinuierlich auf $14,2 \pm 2,7 \mu\text{Mol}/200 \text{ ml}$ in der 40. Minute der Fruktosegabe signifikant um das Doppelte des Ausgangswertes an. Gleiche Veränderungen, nämlich eine Verdoppelung der arteriellen Pyruvatkonzentration, konnten auch im Kontrollkollektiv beobachtet werden. Ausgehend

von einem Basalwert von $4,5 \pm 0,8$ stieg die arterielle Pyruvatkonzentration bei den Gesunden bis zur 40. Versuchsminute auf $8,6 \pm 1,4$ $\mu\text{Mol}/100$ ml an.

Die arterio-lebervenöse Differenz von Pyruvat zeigte bei den operierten Probanden einen Basalwert von $2,5 \pm 0,6$ $\mu\text{Mol}/100$ ml, der schon nach 10-minütiger Fruktosegabe in eine negative arterio-lebervenöse Differenz umschlug. Diese Abnahme der arterio-venösen Differenz setzte sich bis zur 40. Minute auf einen Wert von $-7,5 \pm 4,2$ $\mu\text{Mol}/100$ ml fort. Bei den Gesunden war die gleiche Bewegung zu verzeichnen:

Ausgehend von einem Basalwert von $1,2 \pm 0,6$ $\mu\text{Mol}/100$ ml veränderte sich die arterio-venöse Differenz über einen 10-Minutenwert von $-8,0 \pm 3,0$ auf $-12,9 \pm 2,3$ $\mu\text{Mol}/100$ ml nach 40 Minuten Fruktoseinfusion.

Bei den operierten Patienten kam es bereits nach 10 Minuten zu einem Umschlag der hepatischen Pyruvataufnahme in eine Pyruvatabgabe:

Während basal eine Utilisation von $2,0$ $\mu\text{Mol}/100$ ml gemessen wurde, kam es nach 10 Minuten zu einer Pyruvatproduktion von $-3,6$, die auch nach 30 Minuten mit

einem Wert von $-3,7 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$ persistierte. Im Kontrollkollektiv fand sich ein ähnliches Verhalten:

Ausgehend von einer Pyruvatutilisation von $1,0 \pm 0,5 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$ war jedoch eine stärkere Pyruvatproduktion während der Fruktoseinfusion mit Werten von $-8,6 \pm 3,3$ nach 10 und $-11,2 \pm 4,0 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$ nach 30 Minuten zu beobachten.

6. Freie Fettsäuren (siehe Tabelle 5)

Die arterielle Konzentration der freien Fettsäuren fiel bei den operierten Patienten während der Fruktoseinfusion kontinuierlich ab. Ausgehend von einem Basalwert von $108,2 \pm 18,0 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ wurden nach 10 Minuten $85,2 \pm 10,6$ und nach 40 Minuten $70,2 \pm 5,1 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ gemessen. Im Gesundenkollektiv war ein gleiches Verhalten zu beobachten. Hier kam es zu einem Absinken der Fettsäurekonzentration von basal $67,5 \pm 8,5$ auf $59,5 \pm 9,7$ nach 10 Minuten sowie $49,5 \pm 13,3 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ nach 40 Minuten.

In beiden untersuchten Gruppen kam es, parallel zum Rückgang der arteriellen Konzentration der freien Fettsäuren, zu einer Verminderung der arterio-leber-venösen Differenzen. Bei einem Basalwert von $43,9 \pm 10,4$ fiel bei den Operierten die Extraktion nach 10 Minuten auf $28,8 \pm 7,4$ und nach 40 Minuten Fruktosegabe auf $22,6 \pm 5,9$ $\mu\text{Mol}/100$ ml ab. Im Kontrollkollektiv war ein schwächerer Abfall von $23,1 \pm 2,8$ basal auf $15,4 \pm 3,4$ nach 10 Minuten und $18,3 \pm 6,6$ $\mu\text{Mol}/100$ ml nach 40 Minuten festzustellen.

Die prozentuale Extraktion der freien Fettsäuren aus dem arteriellen Angebot durch die Leber blieb in beiden Kollektiven bei ca. 30 Prozent über die gesamte Versuchsdauer gleich. Der Verbrauch der Leber an freien Fettsäuren ging in den untersuchten Gruppen zurück. Ausgehend von basal 37,3 sank bei den Operierten die Fettsäureutilisationsrate auf 31,4 nach 10 Minuten und auf 27,5 $\mu\text{Mol}/100$ g x min nach 30 Minuten Fruktoseinfusion. Im Kontrollkollektiv nahm der hepatische Fettsäurenverbrauch von $28,7 \pm 3,4$ basal auf Werte um 15 $\mu\text{Mol}/100$ g x min nach 10 und 30 Minuten der Fruktoseapplikation ab.

Tabelle 5:

Arterielle Konzentrationen, arterio-venöse Differenzen ($\mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$) sowie hepatische Produktionen bzw. Utilisationen ($\mu\text{Mol}/100 \text{ g x min}$) von Freien Fettsäuren (FFS) und Glycerin (GLY) bei operierten Patienten (O.: n = 4) und einem gesunden Kontrollkollektiv (K.: n = 5) während einer Basalperiode und einer Infusion von Fruktose¹.

- 51 -

		0 ^t		10		20		30		40	
<u>FFS</u>											
A ²	O	108,2 ± 18,0 ^S	85,2 ± 10,6 ^S	81,8 ± 8,0 ^S	76,6 ± 8,2 ^S	70,2 ± 5,1 ^S					
	K	67,5 ± 8,4	59,5 ± 9,7 ⁺	53,9 ± 8,8 ⁺	52,9 ± 9,9 ⁺	49,5 ± 13,5 ⁺					
AVD ³	O	43,9 ± 10,4 ^S	28,8 ± 7,4 ⁺	27,8 ± 4,4	24,8 ± 4,5 ⁺	22,6 ± 5,9 ⁺					
	K	23,1 ± 2,8	15,4 ± 3,4 ⁺	16,9 ± 4,2	18,2 ± 4,8 ⁺	18,3 ± 6,6 ⁺					
%E ⁴	O	39,3 ± 5,0	32,3 ± 5,2	33,6 ± 3,3	31,6 ± 3,3	30,8 ± 5,7					
	K	33,7 ± 2,2	25,7 ± 2,9	30,6 ± 3,7	33,5 ± 3,8	33,6 ± 5,1					
U ⁵	O	37,3	31,4	-	27,5	-					
	K	28,7 ± 3,4	15,4 ± 3,4	-	15,2 ± 4,0	-					
<u>GLY</u>											
A ²	O	13,6 ± 2,1	11,2 ± 2,7	11,4 ± 2,4	10,6 ± 2,2	11,0 ± 2,5					
	K	10,8 ± 1,8	9,4 ± 1,3	9,1 ± 1,1	9,5 ± 1,3 ⁺	9,4 ± 1,7 ⁺					
AVD ³	O	7,8 ± 0,9	5,6 ± 1,4	6,0 ± 1,2 ⁺	5,0 ± 1,0 ⁺	5,8 ± 1,6 ⁺					
	K	5,6 ± 1,1	5,9 ± 0,8	5,6 ± 0,7	5,9 ± 0,9	6,2 ± 1,0					
%E ⁴	O	58,2 ± 3,3	49,7 ± 2,0	52,6 ± 1,7	46,9 ± 4,0	48,6 ± 7,7					
	K	66,3 ± 2,7	62,4 ± 1,6	62,6 ± 2,9	62,4 ± 1,9	66,8 ± 1,9					
U ⁵	O	6,2	6,1	-	5,5	-					
	K	4,8 ± 0,9	5,9 ± 0,8	-	4,9 ± 0,7	-					

Die Werte sind angegeben als Mittelwerte ± Standardabweichung; Zeichenerklärung siehe Tab. 3

7.Glyzerin (siehe Tabelle 5)

Bei den operierten Patienten war unter dem Einfluß der Fruktoseinfusion ein Abfall der arteriellen Glyzerin-Konzentration zu beobachten. Ausgehend von einem Basalwert von $13,6 \pm 2,1 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ wurde ein 40-Minutenwert von $11,0 \pm 2,5 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ gemessen. Auch bei den Gesunden war nur ein mäßiger, aber signifikanter Rückgang von basal $10,8 \pm 1,8$ auf $9,4 \pm 1,3$ nach 10 und $9,4 \pm 1,7 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ nach 40 Minuten zu registrieren.

Entsprechend dem Rückgang der arteriellen Glyzerinkonzentration fand sich bei den operierten Patienten eine leichte Abnahme der arterio-lebervenenösen Differenzen von basal $7,8 \pm 0,9 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ auf $5,6 \pm 1,4$ nach 10 Minuten und $5,8 \pm 1,6 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ nach 40 Minuten. Entsprechend dem nur minimalen Rückgang der arteriellen Glyzerinkonzentrationen bei den Gesunden zeigte die arterio-lebervenenöse Differenz ebenfalls keine Veränderung:

Die Werte blieben konstant zwischen $5,6 \pm 1,1$ basal und $6,2 \pm 1,0 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ nach 40 Minuten.

Die prozentuale Extraktion blieb für beide untersuchten Kollektive jeweils konstant:

Bei den Operierten mit Werten um 50 sowie bei den Gesunden um 65 Prozent.

Die hepatische Glyzerinutilisation lag bei den Operierten basal bei $6,1 \pm 0,7$ nach 10 Minuten $6,1 \pm 1,4$ und nach 30 Minuten bei $5,5 \pm 1,1$ $\mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$, sie zeigte also für die Dauer der Fruktosegabe kaum Veränderungen. Im Kollektiv der Gesunden war ein leichter Anstieg der Glyzerinutilisation von basal $4,5 \pm 0,9$ auf $5,1 \pm 0,9$ nach 10 Minuten und $6,4 \pm 1,0$ $\mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$ nach 30 Minuten festzustellen.

8. β -Hydroxybutyrat

Wie bei den freien Fettsäuren nahm auch die arterielle Konzentration von β -Hydroxybutyrat unter dem Einfluß der Fruktoseinfusion kontinuierlich ab. Ausgehend von $68,3 \pm 20,2$ $\mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ basal fiel sie bei den Operierten nach 10 Minuten auf $43,2 \pm 15,5$ und $21,4 \pm 7,0$ $\mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ nach 40 Minuten ab. Da im Gesundenkollektiv nur ein Ausgangswert von $16,4 \pm 5,4$ $\mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ gemessen wurde, kam es zu einer quantitativ geringen Ab-

nahme auf $14,9 \pm 5,3$ nach 10 Minuten und $10,2 \pm 6,7$ $\mu\text{Mol}/100$ ml nach 40 Minuten Versuchsdauer.

Die arterio-lebervnöse Differenz verringerte sich dabei in beiden Kollektiven kontinuierlich. Ausgehend von $-24,8 \pm 6,6$ basal kam es bei den operierten Patienten zu einem Abfall auf $-11,2 \pm 4,5$ nach 10 Minuten und $-3,8 \pm 1,7$ nach 40 Minuten. Im Vergleichskollektiv wurde ein Ausgangswert von $-6,5 \pm 2,2$ $\mu\text{Mol}/100$ ml gemessen, der sich unter Fruktose auf Werte um Null verringerte.

Entsprechend verhielt sich die hepatische Produktion, die in beiden Kollektiven kontinuierlich, sich Null annähernd, abnahm. Bei den operierten Patienten war der Ausgangswert $-19,8$ $\mu\text{Mol}/100$ g x min. Er bewegte sich über einen 10-Minutenwert von $-12,2$ nach 30 Minuten bis auf $-4,2$ $\mu\text{Mol}/100$ g x min. Auch im Kollektiv der Stoffwechselgesunden fiel die basale Produktion von $-5,4 \pm 1,8$ nach 10 Minuten auf $-3,1 \pm 2,0$ sowie nach 40 Minuten auf $-2,1 \pm 3,9$ $\mu\text{Mol}/100$ g x min.

9. Azetazetat (siehe Tabelle 6)

Die arteriellen Konzentrationen des Ketonkörpers Azetazetat nahmen in beiden untersuchten Gruppen während der Applikation von Fruktose ab. Bei den Operierten war der Ausgangswert $23,9 \pm 3,4 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$; nach 10 Minuten wurden $18,0 \pm 4,7$ und nach 40 Minuten $9,0 \pm 3,8 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ gemessen. Im Gesundenkollektiv fielen die arteriellen Azetazetatkonzentrationen von basal $10,6 \pm 3,0$ auf $8,3 \pm 2,0$ nach 10 Minuten und $3,6 \pm 1,1 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ nach 40 Minuten Versuchsdauer ab.

Die arterio-lebervenöse Differenz verringerte sich bei den operierten Patienten, ausgehend von basal $-10,8 \pm 2,1 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$, auf $-5,6 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ nach 40-minütiger Fruktosegabe. Bei den Stoffwechselgesunden war ein etwas stärkerer Abfall von $-7,0 \pm 2,0$ basal auf $-4,1 \pm 1,3$ nach 10 Minuten und $0,8 \pm 0,1 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ nach 40 Minuten festzustellen.

Während sich bei den Operierten mit basal $-8,5$ und $-6,4 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$ nach 30 Minuten Versuchsdauer keine deutlichen Veränderungen der Azetazetatproduktion zeigten war dagegen bei den Gesunden ein kontinuierlicher, signifikanter Abfall der Azetazetatproduktion von

Tabelle 6:

Arterielle Konzentrationen, arterio-o-lebervenöse Differenzen ($\mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$) sowie hepatische Produktionen bzw. Utilisationen ($\mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$) von β -Hydroxybutyrat (β -HOB) und Azetazetat (AZAZ) bei operierten Patienten (O.: $n = 4$) und einem gesunden Kontrollkollektiv (K.: $n = 5$) während einer Basalperiode und einer Infusion von Fruktose.

		0 ^t	10	20	30	40
<u>β-HOB</u>						
A^2	O	$68,3 \pm 20,2^S$	$43,2 \pm 15,5^S$	$34,3 \pm 11,5^S$	$28,0 \pm 9,0^S$	$21,4 \pm 7,0$
	K	$16,4 \pm 5,4$	$14,9 \pm 5,3$	$12,1 \pm 5,9$	$10,6 \pm 5,9$	$10,2 \pm 6,7$
AVD $\bar{3}$	O	$-24,8 \pm 6,6^S$	$-11,2 \pm 4,5^S$	$-9,2 \pm 4,6$	$-3,8 \pm 1,6$	$-3,8 \pm 1,7$
	K	$-6,8 \pm 2,2$	$-2,8 \pm 1,8$	$-2,4 \pm 3,3$	$-2,0 \pm 3,5$	$1,3 \pm 1,9$
P^5						
O		$-21,0$	$-12,2$	-	$-4,2$	-
K		$-5,8 \pm 1,8$	$-2,8 \pm 1,8$	-	$-1,7 \pm 2,9$	-
<u>AZAZ</u>						
A^2	O	$23,9 \pm 3,4^S$	$18,0 \pm 4,7^S$	$16,2 \pm 5,1^S$	$11,8 \pm 4,3^S$	$9,0 \pm 3,8$
	K	$10,6 \pm 3,0$	$8,3 \pm 2,0$	$5,7 \pm 1,4$	$4,1 \pm 1,1$	$3,6 \pm 1,1$
AVD $\bar{3}$	O	$-10,8 \pm 2,1^S$	$-9,8 \pm 3,1^S$	$-7,0 \pm 3,0$	$-5,8 \pm 1,7^+$	$-5,6 \pm 1,6^+$
	K	$-7,0 \pm 2,0$	$-4,1 \pm 1,3$	$-2,4 \pm 0,7$	$-2,0 \pm 0,7$	$0,8 \pm 0,07$
P^5						
O		$-9,2$	$-10,7$	-	$-6,4$	-
K		$-5,7 \pm 1,7$	$-4,1 \pm 1,3$	-	$-1,7 \pm 0,6$	-

Die Werte sind angegeben als Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung; Zeichenerklärung siehe Tab. 3

anfänglich $-5,6 \pm 1,6$ über $-4,5 \pm 1,3$ nach 10 Minuten auf $-2,1 \pm 0,8$ $\mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$ nach 30 Minuten zu beobachten.

10. Insulin

Ausgehend von einem arteriellen Insulinspiegel von $4,2 \pm 0,8$ $\mu\text{E}/\text{ml}$ fand sich im Kollektiv der gesunden Probanden während der Infusion von Fruktose ein signifikanter Anstieg auf $8,0 \pm 1,7$ $\mu\text{E}/\text{ml}$ ($p < 0,05$).

In der Gruppe der Operierten zeigte sich die gleiche Tendenz: Unter Fruktose kam es zu einer kontinuierlichen Erhöhung der arteriellen Insulinkonzentration von basal $13,1 \pm 3,5$ $\mu\text{E}/\text{ml}$ auf $23,0 \pm 6,7$ $\mu\text{E}/\text{ml}$ nach 40 Versuchsminuten, die sich mit einem $p < 0,1$ jedoch nicht signifikant vom Ausgangswert unterscheiden läßt.

11. Sauerstoff

Die arteriellen Sauerstoffkonzentrationen veränderten sich während der 40-minütigen Fruktoseinfusion weder bei den Gesunden noch bei den Operierten. Es zeigte sich jedoch im Kollektiv der Operierten ein signifikanter Anstieg der arterio-lebervenenösen Sauerstoff-

differenz von $203,1 \pm 31,6 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ ($\Delta 4,5 \pm 0,7 \text{ Vol}\%$) basal auf $235,6 \pm 33,3$ ($\Delta 5,1 \pm 0,7 \text{ Vol}\%$) nach 10 und $237,4 \pm 34,1 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ ($\Delta 5,2 \pm 0,8 \text{ Vol}\%$) nach 30 Minuten Fruktosegabe. Bei den Stoffwechselgesunden war ebenfalls ein initialer Anstieg von $164,5 \pm 27,2$ ($\Delta 3,5 \pm 0,6 \text{ Vol}\%$) auf $266,7 \pm 34,3$ ($5,9 \pm 0,8 \text{ Vol}\%$) zu verzeichnen. Gegenüber den Operierten normalisierte sich die hepatische Sauerstoffausschöpfung jedoch wieder nach 30 Minuten mit einem Wert von $160,2 \pm 21,4$ ($\Delta 9,5 \pm 0,5 \text{ Vol}\%$). Unter Annahme einer basalen Leberdurchblutung von $79,7 \text{ ml}/100 \text{ g} \times \text{min}$ von 109 bei 10 und $111 \text{ ml}/100 \text{ g} \times \text{min}$ bei 30 Minuten der Fruktoseinfusion errechnet sich ein Anstieg der Sauerstoffaufnahme der Leber von basal $241,8$ auf 370 nach 10 und $383 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$ nach 30 Minuten bei den operierten Patienten.

Bei den Stoffwechselgesunden war die Bewegung dem Verhalten der arterio-lebervenenösen Differenz ähnlich. Ausgehend von basal $140,2 \pm 23,2$ stieg die Sauerstoffutilisation der Leber auf $226,7 \pm 34,3$ nach 10 Minuten an, um jedoch nach 30 Minuten mit $133,9 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$ den Ausgangswert wieder zu erreichen.

D.

Diskussion

Entsprechend zahlreichen Untersuchungen entwickelt sich nach operativen Eingriffen eine Störung des Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsels im Sinne einer diabetesähnlichen Stoffwechsellaage (30, 33, 15, 46, 48, 72, 73, 78, 82, 83, 90, 95, 109, 110). Wegen der Komplexität der Veränderungen wurde dafür der Begriff "Postaggressionssyndrom" geprägt (92, 67). Charakteristisch dafür sind eine Stimulation des Abbaus von Eiweiß und des Fettgewebes mit gesteigerter Lipolyse, eine erhöhte Rate der hepatischen Glukoneogenese und der Glykogenolyse sowie eine gestörte periphere Glukoseverwertung in Leber und Muskulatur (1, 23, 24, 34, 39, 42, 46, 69, 84, 87, 90, 103, 104). Die verschiedenen Veränderungen sind nicht Folge einer verringerten Insulinsekretion. Diese ist vielmehr eher gesteigert, da in zahlreichen Untersuchungen postoperativ normale bis vorwiegend leicht erhöhte (1, 4, 39, 42, 54, 83, 109, 110) periphere Insulinspiegel gemessen wurden. Die postoperativ vorliegende Erhöhung des

Blutzuckers, der Fettsäuren, des Glyzerins und der Ketonkörper ist somit nicht Folge eines absoluten Insulinmangels, sondern vielmehr Ausdruck einer Störung der Insulinwirksamkeit, die nach mehreren in-vitro und in vivo Studien durch eine Resistenz der Muskulatur verursacht sein dürfte (86, 46). Deren Ursache ist trotz zahlreicher Untersuchungen nach wie vor ungeklärt: Am wahrscheinlichsten dürften dafür die erhöhten Konzentrationen der kontrainsulinären Hormone, von Glukagon, des Kortisols und der Katecholamine verantwortlich gemacht werden (2, 8, 19, 34, 40, 46, 49, 59, 75, 79, 93, 96, 96a, 94, 95, 102a, 102b, 103, 104). Nach neueren Untersuchungen könnten auch Störungen im Kallikrein-Kinin-System ursächlich dafür in Frage kommen (44, 45, 55, 99).

Auch in den von uns erhobenen Daten zeigte sich das Bild der bekannten Insulinresistenz. Bei erhöhten Insulinspiegeln fanden wir gesteigerte Glukose-, Fettsäure-, Ketonkörper- und Glyzerinkonzentrationen (1, 20, 23, 30, 33, 34, 39, 42, 46, 84, 85, 95, 73). Überraschenderweise kam es jedoch mit Beginn der Fruktoseinfusion und konsekutivem leichtem Insulinanstieg

der später noch ausführlich diskutiert werden soll, im Kollektiv der operierten Patienten zu etwa ähnlichen Veränderungen in der Fettgewebslipolyse wie bei den gesunden Vergleichsprobanden:

In beiden Kollektiven konnten wir unter Fruktoseinfusion einen Rückgang der arteriellen Fettsäure- und Glyzerinspiegel nachweisen. Obwohl ein möglicher direkter Substrateffekt der verabreichten Fruktose auf die Lipolyserate des Fettgewebes diskutiert werden könnte, ist wohl am wahrscheinlichsten die durch die Fruktoseinfusion über einen leichten Blutzuckeranstieg stimulierte Insulinsekretion ursächlich anzusehen. Somit zeigte sich unter der Infusion von Fruktose keine Insulinresistenz der Fettgewebslipolyse, da diese durch den leichten Anstieg des arteriellen Insulinspiegels unter Fruktose hemmbar ist.

Da, wie während der Basalperiode, die hepatische Extraktionsrate der Fettsäuren in beiden Kollektiven auch unter Fruktoseinfusion weiterhin in direkter linearer Abhängigkeit vom arteriellen Angebot erfolgte (siehe Abb. 3 und 4), reduzierte sich während der Fruktoseinfusion kontinuierlich die hepatische Fettsäureutilisation in beiden Kollektiven.

Konsekutiv konnten wir dabei eine verminderte hepatische Produktion der Ketonkörper β -Hydroxybutyrat und Azetazetat messen. Dies ist hauptsächlich Folge des verminderten arteriellen Fettsäureangebots mit deshalb verringerter Fettsäureaufnahme durch die Leber. Es liegt aber auch ein zweiter Mechanismus vor: Bei stöchiometrischer Kalkulation der aufgenommenen Fettsäuren gegen die abgegebenen Ketonkörper findet sich während der Basalperiode im Kollektiv der Operierten eine Umwandlungsrate von 20 Prozent der aufgenommenen Fettsäuren in Ketone, diese Rate wird während der Fruktoseinfusion auf 10 Prozent reduziert. Ähnliches findet sich im Kollektiv der Gesunden: Hier werden basal 10 Prozent, unter der Applikation von Fruktose jedoch lediglich 5 Prozent der aufgenommenen Fettsäuren in Form von Ketonkörper wieder abgegeben (siehe Abb. 5). Dies entspricht dem von mehreren Autoren in-vitro und in vivo nachgewiesenen sogenannten antiketogenen Effekt der Fruktose (7, 28, 100, 102). Ursächlich dafür in Frage kommt ein gesteigerter Energiestoffwechsel der Leber als Folge der gesteigerten Phosphorylierung der

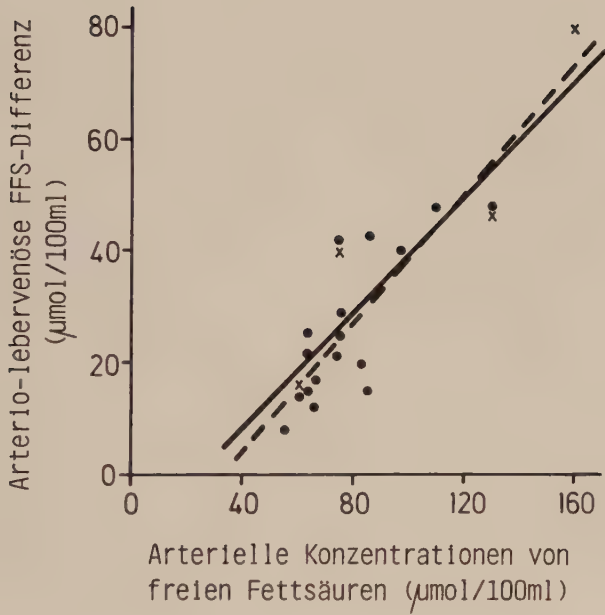


Abb. 3

Bei den operierten Patienten besteht eine lineare Beziehung zwischen arteriellen Konzentrationen und arterio-lebervenösen Differenzen der freien Fettsäuren basal (----; x) sowie unter Fruktoseinfusion (____; .).

Gleichungen der Regressionsgeraden:

$$\text{Basal: } y = -18,51 + 0,57 x \quad r = 0,85 \quad (p < 0,05)$$

$$\text{Fruktose: } y = -12,78 + 0,52 x \quad r = 0,91 \quad (p < 0,05)$$

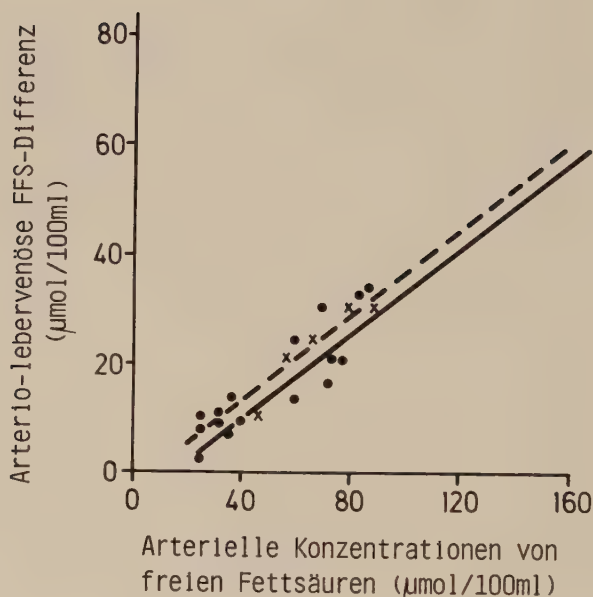


Abb. 4

Bei den gesunden Probanden besteht zwischen den arteriellen Konzentrationen sowie den arterio-lebervenösen Fettsäuredifferenzen basal (----;x) sowie unter der Infusion von Fruktose (____;•) eine lineare Beziehung.

Gleichung der Regressionsgeraden:

Basal: $y = -2,37 + 0,38 x$ $r = 0,94$ ($p < 0,05$)

Fruktose: $y = -5,28 + 0,38 x$ $r = 0,84$ ($p < 0,05$)

angebotenen Fruktose mit erhöhtem Umsatz im Zitratzyklus und kontinuierlichem Abfall des Spiegels an freiem Acetyl CoA. Dies führt, im Sinne eines Substratmangels, zu einer herabgesetzten hepatischen Ketonkörperproduktionsrate. Somit ließen sich keine wesentlichen Veränderungen im Fettsäure- und Ketonkörperstoffwechsel der Leber unter dem Einfluß einer Fruktoseinfusion postoperativ gegenüber nicht operierten Probanden aufzeigen.

Auch der hepatische Fruktosestoffwechsel selbst zeigte in beiden Kollektiven keine wesentlichen Unterschiede: Bei gleichen arteriellen Spiegeln mit Ausbildung eines verwertbaren steady-state wurde durch die Leber sowohl postoperativ als auch bei den Kontrollprobanden quantitativ etwa gleich viel an Fruktose extrahiert (siehe Abb. 6 und 7). In Übereinstimmung mit in-vitro erhobenen Befunden (91) konnten auch wir in vivo eine Abhängigkeit der hepatischen Fruktoseaufnahme von ihrem arteriellen Angebot in beiden Kollektiven nachweisen. Wie später noch ausführlich diskutiert wird, stimuliert die Aufnahme und Phosphorylierung von Fruktose in der Leber deren Energieumsatz.

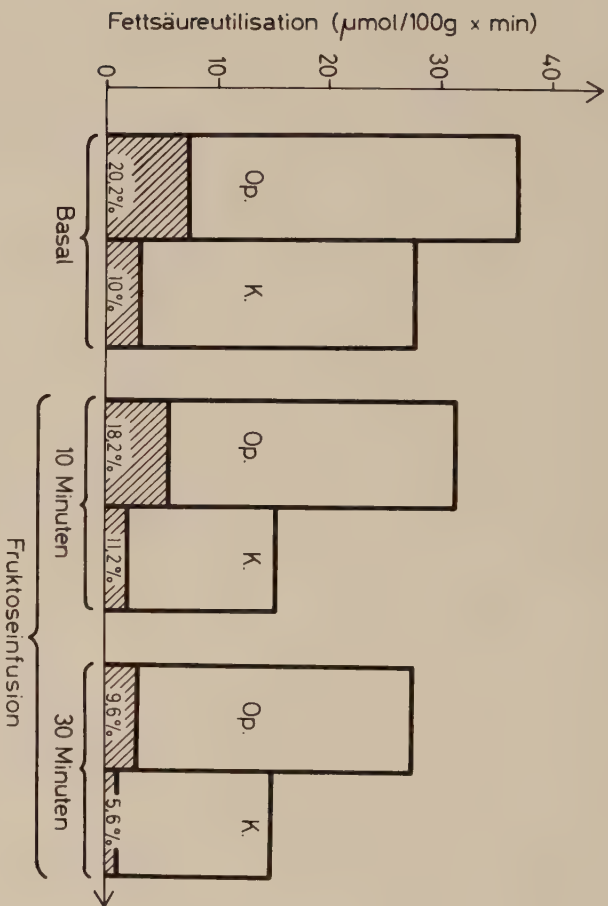


Abb. 5

Im Kollektiv der Operierten (Op.) werden prozentual mehr Ketonkörper (in Fettsäureäquivalenten ) aus den aufgenommenen Fettsäuren (Fettsäureutilisation ) gebildet als im Kontrollkollektiv (K.). Unter Fruktoseinfusion kommt es in beiden Kollektiven in gleicher Weise zu einem Rückgang sowohl der absoluten als auch der aus der Aufnahme der Fettsäuren prozentual errechneten Ketonkörperproduktion.

Da sich dieser entsprechend der Menge der in die Leber aufgenommenen Fruktose steigert, wird mit dem Nachweis der direkt proportionalen Beziehung zwischen arterieller Konzentration und hepatischer Utilisation der Fruktose die Wichtigkeit der Einhaltung der Dosisrichtlinien der Deutschen Arzneimittelkommission für die Gabe von Fruktose unterstrichen (6).

Ein kleiner, jedoch auffälliger Unterschied fand sich beim statistischen Vergleich der prozentualen Extraktion der Fruktose in beiden Kollektiven, die bei den Operierten geringgradig, jedoch signifikant unter der der gesunden Vergleichsprobanden zu liegen kam.

Trotz der statistischen Signifikanz ist dieser Befund allerdings mit Vorbehalten zu bewerten, da er das Resultat zweier für sich nicht signifikanter Unterschiede ist, nämlich eines insignifikant höheren arteriellen Fruktosespiegels bei den Operierten sowie einer geringgradig größeren arterio-lebervenenösen Differenz im Kontrollkollektiv. Wenn man jedoch davon ausgeht, daß der statistisch kalkulierte Unterschied der Wahrheit entspricht, ist dieser nur schwer zu erklären: Als wahrscheinlichste Ursache dürfte er Ausdruck einer

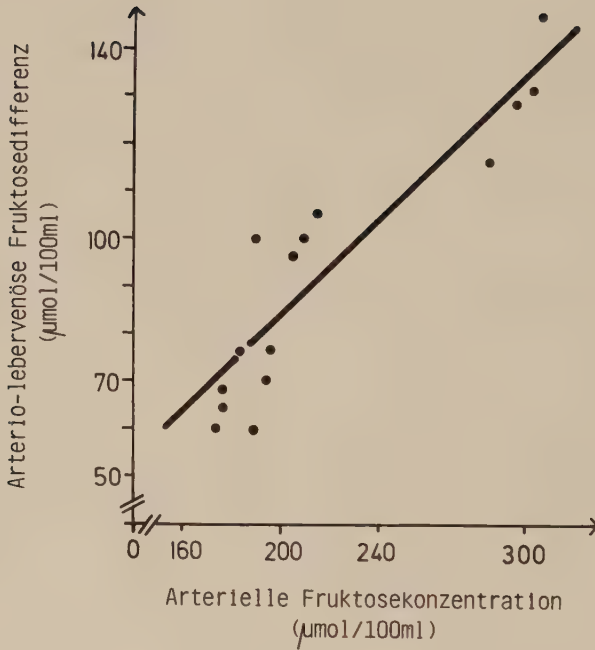


Abb.6

Bei den operierten Patienten besteht eine lineare Beziehung zwischen dem arteriellen Angebot und der arterio-lebervenösen Differenz von Fruktose.

Gleichung der Regressionsgeraden:

$$y = -24,4 + 0,53 x$$

$$r = 0,92 \quad (p < 0,05)$$

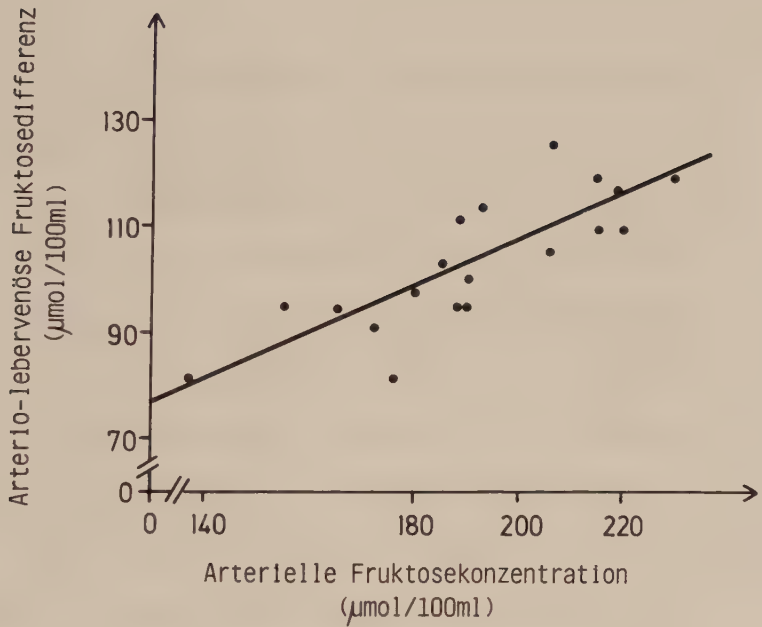


Abb.7

Bei den gesunden Probanden besteht eine lineare Beziehung zwischen dem arteriellen Angebot und der arterio-lebervenösen Differenz von Fruktose.

Gleichung der Regressionsgeraden:

$$y = 19,9 + 0,44 x$$

$$r = 0,82 \quad (p < 0,05)$$

verringerten hepatischen Phosphorylierungsrate der angebotenen Fruktose sein. Dies könnte zum einen mit einer Verringerung der Aktivität der Phosphofruktokinase postoperativ erklärt werden, wofür sich jedoch in der uns zugänglichen Literatur keine Hinweise finden. Zum anderen könnte, was eher vorstellbar ist, eine Verringerung im Angebot an energiereichen Phosphaten in der Leber postoperativ vorliegen. Leider finden sich auch hier für die Periode von zwei Stunden nach einem operativen Eingriff in der Literatur keine Hinweise. Unabhängig von diesem, zwar statistisch signifikanten, jedoch in seiner Aussagekraft fraglichen Befund einer veränderten prozentualen Extraktion war die absolute quantitative Utilisationsrate der infundierten Fruktose durch die Leber in beiden Kollektiven etwa gleich und führte auch in beiden Gruppen initial zu einer um mehr als das Doppelte erhöhten Glukoseproduktion. Dementsprechend fand sich in der zehnten Minute der Fruktoseinfusion sowohl bei den Gesunden als auch bei den operierten Patienten ein geringer Anstieg des arteriellen Blutzuckerspiegels um etwa $60 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$.

Im gleichen Maße führte dies in beiden Kollektiven zu einer Stimulation der Insulinsekretion mit einem Anstieg der peripheren Insulinspiegel um etwas das Doppelte der Basiswerte. Dadurch kam es im Kollektiv der Gesunden zu einer insulinstimulierten Umschaltung des Weges der aufgenommenen Fruktose von der Glukoneogenese zum glykolytischen Abbau. Dementsprechend wurde in diesem Kollektiv kontinuierlich weniger an Glukose abgegeben, dafür aus der aufgenommenen Fruktose aber vermehrt Laktat und Pyruvat produziert.

Diese Veränderung fand sich nicht in der Gruppe der operierten Patienten: Hier persistierte eine unverändert erhöhte hepatische Glukoseproduktion, wobei sich in der zweiten Periode der Fruktoseinfusion lediglich ein geringer Rückgang der hepatischen Laktat- und Pyruvataufnahme fand. Parallel zu diesem Verhalten der hepatischen Glukoseproduktion fand sich im Kollektiv der Gesunden somit nur ein initialer Anstieg des Blutzuckerspiegels, der dann nach Rückgang der hepatischen Glukoseproduktion auf diesem gering erhöhten Spiegel verblieb. Bei den Operierten dagegen persistierte als Ausdruck einer unverändert gesteigerten hepatischen Glukoseproduktion

ein kontinuierlicher Anstieg des Blutzuckerspiegels über die Zeit der Fruktoseinfusionsperiode, die quantitativ mit einem Unterschied von 750 auf 880 $\mu\text{Mol}/100\text{ ml}$ in 40 Minuten jedoch nicht relevant ist. Die Tatsache, daß sich trotz unterschiedlicher hepatischer Laktat- und Pyruvatbilanzen in beiden Kollektiven etwa gleiche Anstiege der arteriellen Substratspiegel fanden, läßt sich mit einem divergierenden Verhalten der muskulären Laktat- und Pyruvatproduktion unter Fruktose in beiden Kollektiven erklären: Hier gleicht sich der Effekt der gesteigerten hepatischen Laktatproduktion im Kollektiv der Gesunden aus durch eine geringere periphere Laktatfreisetzung durch die Muskulatur unter einer Infusion von Fruktose (47).

Somit konnten wir die aus der Literatur bekannte periphere Insulinsensitivität postoperativ auch für die Leber beim Menschen aufzeigen. Quantitativ bedeutsam ist hier nicht der geringe Unterschied im Verhalten der arteriellen Blutzuckerspiegel, sondern die unterschiedliche Aktivierung des hepatischen Energiestoff-

wechsels: Während im Kollektiv der gesunden Probanden, als Folge des Umschaltens vom energieverbrauchenden Weg der Glukoneogenese aus Fruktose zu dem des glykolytischen Abbaus, sich der initial gesteigerte hepatische Sauerstoffverbrauch und Durchblutung rasch wieder normalisierten, waren diese Veränderungen bei den Operierten nicht zu verzeichnen: Hier blieb die initiale Steigerung der hepatischen Sauerstoffutilisation sowie der Leberdurchblutung unverändert entsprechend der kontinuierlichen glukoneogenetischen Umwandlung der Fruktose erhöht.

Es sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein, inwieweit diese hier erhobenen Befunde klinisch relevant sind, d.h. inwieweit die beschriebene Steigerung des hepatischen Energieumsatzes unter Fruktose als schädlich für die Leber angesehen werden muß. Dies ist unter normalen Bedingungen sicher nicht der Fall, unter bestimmten Konstellationen wäre es jedoch vorstellbar: Es könnten Störungen in der Sauerstoffversorgung der Leber, sei es durch reduziertes Hämoglobin und/oder verminderte Zirkulation, bei zusätzlich vorbestehender Leberschädigung, die Effekte der Fruktose auf den

Leberstoffwechsel verstärken.

Jedenfalls sollten die in dieser Studie erhobenen Befunde Anlaß geben, die von der Deutschen Arzneimittelkommission fixierten Dosisrichtlinien für Fruktose genauestens einzuhalten und die Verwendung von Fruktose in der parenteralen Ernährung für die Situation des einzelnen Patienten nach dessen individueller Klinik zu indizieren.

E.

Zusammenfassung

Der Einfluß einer Fruktoseinfusion auf den hepatischen Energie- und Substratstoffwechsel wurde nach unkomplizierten Oberbaucheingriffen bei 8 Patienten in der frühen postoperativen Phase untersucht. Als Kontrollkollektiv diente eine Gruppe von 5 stoffwechselgesunden Versuchspersonen nach einem Übernachtfasten. Es wurden während einer Basalperiode sowie während einer Fruktoseinfusion (zunächst ein Bolus von 10 Gramm über fünf Minuten, dann kontinuierlich intravenöse Gabe von 0,5 Gramm Fruktose pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde) Blutproben arteriell sowie aus der rechten Lebervene entnommen zur Bestimmung der Konzentrationen von Fruktose, Glukose, Laktat, Pyruvat, freien Fettsäuren, Glyzerin, β -Hydroxybutyrat, Azetazetat und Sauerstoff. Die Leberdurchblutung wurde simultan während der Basalperiode sowie im Verlauf der Fruktoseinfusion in der 10. und 30. Minute mit der ¹³³Xenon-Inhalationstechnik gemessen.

Nach chirurgischen Eingriffen liegt bei arteriell gesteigerten Insulinspiegeln eine Störung der Insulinwirksamkeit im Organismus vor. Dementsprechend konnten wir in der Basalperiode für das "Postaggressionssyndrom" bekannte Befunde erheben: Hyperinsulinämie bei gleichzeitig bestehender Hyperglykämie und erhöhte arterielle Spiegel der freien Fettsäuren, des Glyzerins und der Ketonkörper. Diese Insulinresistenz war unter Fruktose am Fettgewebe jedoch nicht mehr nachweisbar: Eine Verdoppelung der Insulinkonzentrationen während der Fruktoseinfusion führte in beiden Kollektiven zu gleichartigem Abfall der arteriellen Fettsäure- und Glyzerinspiegel. Da die freien Fettsäuren während der Infusion von Fruktose in beiden Kollektiven, wie während der Basalperiode, entsprechend dem arteriellen Angebot durch die Leber extrahiert wurden (siehe Abb. 3), verringerte sich damit die hepatische Fettsäureutilisation für Operierte und Gesunde gleichermaßen. Daraus, sowie als direkte Folge des antiketogenen Effekts von Fruktose auf die hepatische Ketogenese, ergab sich in beiden Kollektiven ein ausgeprägter Rückgang sowohl der absoluten als

auch der prozentual aus der Fettsäureaufnahme kalkulierten Ketonkörperproduktion. Somit war bei den operierten wie bei den gesunden Probanden ein gleiches Ansprechen der Lipolyse und des hepatischen Stoffwechsels der freien Fettsäuren unter der Infusion von Fruktose zu beobachten.

Auch für den hepatischen Fruktosestoffwechsel wurden in beiden untersuchten Gruppen nahezu gleiche Resultate gefunden: Über die gesamte Zeit der Fruktoseinfusion konnte in beiden Kollektiven ein stabiles steady-state des arteriellen Fruktoseangebotes erreicht werden. Dabei zeigte sich entsprechend der bekannten in-vitro Befunde, daß Fruktose auch in vivo in beiden Kollektiven entsprechend dem arteriellen Angebot in linearer Korrelation durch die Leber extrahiert wurde (siehe Abb. 6 und 7).

Im Kollektiv der operierten Patienten konnte eine geringgradige, jedoch statistisch signifikante Verringerung der prozentualen Extraktion von Fruktose aus dem arteriellen Angebot beobachtet werden. Falls diesem Befund Bedeutung zukommt, könnte er unter Umständen mit einer Abnahme des Gehalts der Leber an ener-

giereichen Phosphaten postoperativ erklärt werden. Da aber die quantitative Utilisationsraten bei den Operierten denen im Kontrollkollektiv entsprachen, sollte diesem Befund keine weitere Relevanz beigemessen werden.

Die durch die Leber aufgenommene Fruktose wurde in beiden Kollektiven zunächst in gleichem Ausmaß in Glukose umgewandelt, was zu einer initialen Steigerung der hepatischen Glukoseproduktion führte.

Daraus ergab sich ein geringgradiger arterieller Blutzuckeranstieg, der in beiden untersuchten Gruppen zu einer vermehrten Insulinsekretion mit Verdopplung der basalen Insulinspiegel führte. Bei den Gesunden bewirkte dies eine Umschaltung des Weges der aufgenommenen Fruktose von der energieverbrauchenden Glukoneogenese in den glykolytischen Abbau zu Laktat und Pyruvat mit vermehrter hepatischer Laktat- und Pyruvatproduktion bei einem Rückgang der Glukoseproduktion. Dagegen blieben im Kollektiv der operierten Patienten diese Veränderungen aus: Die gesteigerte hepatische Glukoseproduktion persistierte, ohne daß es zu einer Laktat- bzw. Pyruvatproduktion gekommen wäre.

Wegen dieser unterschiedlichen hepatischen Glukoseproduktion fand sich bei den Operierten eine geringe, aber kontinuierliche Zunahme der arteriellen Blutzuckerkonzentration, während sich bei den Vergleichsprobanden nach dem initialen Anstieg ein Plateau des Blutzuckerspiegels einstellte. Nachdem somit im Kollektiv der Operierten keine Umschaltung vom energieverbrauchenden Weg der Glukoneogenese zum glykolytischen Abbau der applizierten Fruktose zu Laktat und Pyruvat erfolgte, persistierten dementsprechend die initial erhöhte Leberdurchblutung sowie ein erhöhter Sauerstoffverbrauch über die gesamte Periode der Fruktoseinfusion als Ausdruck eines stimulierten hepatischen Energieumsatzes.

Somit konnten wir in vivo am Menschen die in der Literatur bisher nur für die Peripherie bekannte postoperative Insulinresistenz auch für die Leber zeigen. Während einer Fruktoseinfusion ist dies insofern von Bedeutung, als hier die normale Umschaltung vom Weg der Glukoneogenese zur Glykolyse der Fruktose nicht erfolgte. Als Folge davon findet sich postoperativ kei-

ne rasche Normalisierung des initial gesteigerten Energieumsatzes der Leber wie bei gesunden Vergleichsprobanden.

Es sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein, inwieweit dies von klinischer Relevanz ist. Es wäre jedenfalls denkbar, daß bestimmte Konstellationen, wie Anämie postoperativ, gestörte Zirkulation und primäre Vorschädigung der Leber, sich zu den beschriebenen Wirkungen der Fruktose negativ addieren könnten. Der Nachweis der linearen Beziehung zwischen arteriellem Angebot und hepatischer Extraktion unterstreicht weiterhin die Notwendigkeit der Einhaltung der von der Deutschen Arzneimittelkommission erlassenen Dosisrichtlinien für die Infusion von Fruktose.

Literaturverzeichnis

1. Äärimaa, M., E.Syvälähti, J. Viikari, J.Ovaska
Insulin, growth hormone and catecholamines as
regulators of energy metabolism in the course
of surgery
Acta Chir.Scand. 144: 411 - 422 (1978)
2. Alberti, K.G.M.M., G.F.Batstone, D.G.Johnston
Hormonal changes in trauma: Role of cortisol in:
J.R.Richards, J.M.Kinney: Nutritional aspects of
care in the critically ill, Churchill Livingstone
Edinburgh, London, New York, 1977, pp. 225 - 255
3. Alberti, K.G.M.M., M.Nattrash
Lactic acidosis
Lancet 2:25 (1977)
4. Allison, S.P., P.Hinton, M.J.Chamberlain
Intravenous glycoase-tolerance, insulin and free
fatty acids levels in burned patients
Lancet 2 : 1113 (1968)
5. Amris, C.J.Brockner, J.u.Larsen,
V.Wien med.Wschr. 117 (1967) 27
6. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft
Dosierungsgrenzen bei der Infusion von Zucker-
austauschstoffen beachten.
Dtsch.Ärzt. 69 : 3399 - 3401 (1972)

7. Bässler, K.H., N.Brinkrolf,
Z.Ges.exp.Med. 156, 52 (1971)
8. Benedict, C.R., D.G. Graham-Smith
Plasma noradrenaline and adrenaline concentrations and dopamin- β -hydroxylase activity in patients with shock due to septicaemia, trauma and haemorrhage
Quart.J.Med., New Serie XLVII, 185 : 1 - 20 (1978)
- 9a. Bergmeyer, H.U.
Methoden der enzymatischen Analyse
Verlag Chemie, Weinheim 1970
- 9b. Bergmeyer H.U., E.Bernt, F.Schmidt und H.Stork
D-Glucose Bestimmung mit Hexokinase und Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase. In Methoden der enzymatischen Analyse, Band II, Verlag Chemie, Weinheim 1163 , 1970
10. Bergström, J., E.Hultman, A.E.Roch-Norlund
Lactic acid accumulation in connection with fructose infusion
Acta Med.Scand. 184 : 359 (1968)
11. Berström J., P.Fürst, F.Gallays, F.Hultman
E. Hultman
Aspects of fructose metabolism in normal man
Symp.Clin.Metab.Asp.Fructose p. 57 (1972)

12. Bickel, H., H.Bunte, D.A.Coats, P.Misch
L.v.Raufer, P.Scranowitz, F.Wopfner
Die Verwertung parenteral verabreichter Kohlen-
hydrate in der postoperativen Phase
Dtsch.Med.Wschr. 98: 809 (1973)
13. Bierman, E.L., V.P.Dole, T.N.Roberts
An abnormality of non esterified fatty acid
metabolism in diabetes mellitus
Diabetes 6: 475 (1957)
14. Biggs, R. and R.G.Mac Farlane 1962
Human Blood Coagulation and its Disorders.
Blackwall, Sc.Publicatings, Oxford 1962
15. Bocking K.J., R.R.Andersen, R.L.Holliday
W.J.Sibbuld, R.Rowsen, T.Vichiz
Altered gluconeogenesis in sepsis Surgical Forum
Vol.129, 1978, S. 74 - 75
16. Bode, C.H., Schumacher, H.Godell, O.Zelder,
H.Pelzel,
Fructose induced depletion of
nucleotides in man
Horm.Metab.Res. 3, 289 1971
17. Bode C., O.Zelder, H.J.Rumpelt,
J.Clin.Invest. 3, 436, 1973

18. Brockner, J., Amris, C.J., V.Larsen
Fat infusions and blood coagulation. Effect
of various fat emulsion on blood coagulability.
A comparative study.
Acta chir.scand.Suppl. 343: 48 1965
19. Burch, H.B., Max, K.Cay, O.H.Louvry
Bioch.Biophys.Res.(34, 619) 1969
20. Carlson, L.A., S.O.Lijedahl
Lipid metabolism and trauma
Acta Med.Scand. 173: 25 1963
21. Christensen, N.J., K.G.M.M. Alberti, O.Brandsborg
Plasma catecholamines and blood substrate concentrations: Studies in insulin induced Hypoglycaemia
and after adrenaline infusions
Eur.J.Clin.Invest. 5: 415 - 423 1975
22. Conn, H.L.,
Measurement of organ blood flow without blood
sampling.
Brookhaven NY. and Philadelphia
JCI, 34, 9 1955
23. Craig, R.P., H.A.Davidson, D.Tweedle, I.A.D.Johnston
Intravenous glucose, amino acids and fat in the
postoperative period.
Lancet: 2:8 1977

24. Cuthbertson, D.P.
Observations on the disturbance of metabolism
produced by injury of the limbs
Quart.J.Med., 25: 233 1932
25. Czok, R. und W. Lamprecht:
Pyruvat, Phosphoenolpyr. und D.Glyzerat-2-Phosphat
in: Bergmeyer, H.U. Methoden der enzymatischen
Analyse, Bd. II,
Verlag Chemie, Weinheim 1970, 1407
26. Dietze, G., M. Wicklmayr, J. Grunst, S. Stiegler
H. Mehnert
Der Sauerstoff-, Kohlenhydrat- und Fettstoff-
wechsel des Splanchnikusgebietes unter dem Ein-
fluß äquimolarer parenteraler Dosen von Glukose und
Fruktose
Z. Ernährungswiss. 14, 252 - 258 1975
27. Dietze G.,
Untersuchungen über den Stoffwechsel der menschlichen
Leber mit Hilfe der Kathetertechnik sowie einer neuen
Methode zur Messung der Leberdurchblutung.
München: Med. Hab. Schr. 1974
28. Dietze G., M. Wicklmayr, H. Mehnert
Antiketogenic action of fructose in man
Diabetes 27: 709 1978

29. Dietze, G., Wicklmayr M., H.Czempiel, H.G.Henftling, K.D.Hepp, H.Mehnert
Zur Analyse der lebervenösen ¹³³Xenon-Clearence
nach Zufuhr des Gases durch Inhalation
Klin. Wschr. 53, 639, 1975
30. Drucker, W.R., M.Miller, J.W.Craig, W.M.Jeffries,
S.Levy, W.E.Abbott
A comparison of the effect of operation on glucose
and fructose metabolism
Surg.Forum, 3: 548 - 555 1953
31. Duncombe, W.G.,
The colorimetic microdetermination of longchain
fatty acids.
Biochem.J. 88, 7 1963
32. Eggstein, M., F.H.Kreutz
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blut-
serum und Gewebe.
Klin.Wschr. 44, 262
33. Evans, E.I., W.J.H. Butterfield
Stress reponse in severely burned: interim report
Ann.Surg. 143: 588 1951
34. Fleck, A.
The early metabolic response to injury
in: Ledigham: Shock, Excerpta Medica 1976 pp 57 - 77

35. Förster, H., H.Mehnert
Anstieg der Serumharnsäure nach Verabreichung
von Fruktose
Klin. Wschr. 45:436 1967
36. Förster, H.
Sind bei Infusionen von Zuckeraustauschstoffen
echte Nebenwirkungen zu erwarten?
Dtsch.Med.Wschr. 98: 839 1978
37. Froesch, E.R.
The metabolism of glucose, its endocrine control
and comparative aspects with fructose, sorbital
and xylit metabolism
in: H.A.Lee: Parenteral Nutrition in acute meta-
bolic illness, Acad.Press, London, New York
1974, pp 13 - 36
38. Froesch, E.R.
Parenterale Ernährung: Glukose und Glukoseersatz-
stoffe
Schweiz.Med.Wschr. 108: 813 1978
39. Giddings, A.E.B.
The control of plasma glucose in the surgical
patient
Br.J.Surg. 61: 787 1974
40. Gill, G.V., K.Prudhoe, D.R.Cook, A.L.Latner
Effects of surgical trauma on plasma concentrations
of cyclic AMP and cortisol

41. Glueck, H.J., Viteri, F.E., Howard, R. und E. Müller, J.F.
Amer.J.Clin.Nutr. 13 1963
42. Göschke, H., E.Bär, J.Girard, A.Lautenegger
W.Niederer, M.Oberholzer, G.Wolff
Glucagon, insulin, cortisol and growth hormone
levels following major surgery: their relationship
to glucose and free fatty acid elevations
Horm.Metab.Res. 10 : 465 - 470 1978
43. Grunst, J., G.Dietze, M.Wicklmayr, F.Hoppe,
H.Mehnert
Einfluß parenteraler Fruktose- bzw. Glukosezu-
fuhr auf die Harnsäurebildung und Phosphatauf-
nahme der menschlichen Leber.
Z.Ernährungswiss. 14: 259 1975
44. Günther, B., M.Wicklmayr, G.Dietze, M.Clemens,
Hemmung der postoperativen Katabolie durch Bra-
dykinin
Chirurg 50 : 108 1979
45. Günther, B., M.Wicklmayr, G.Dietze, I.Böttger,
R.Geiger, K.Schultis
Beeinflußung der postoperativ gestörten Glukose-
toleranz durch Bradykinin
Chirurg. 49 : 244 1978

46. Günther, B.,
Untersuchungen zum Stoffwechsel in der frühen
postoperativen Phase
München: Med.-Hab.-Schr. 1979
47. Günther, B.,
Persönliche Mitteilung
48. Gump. F.E.,
What mechanism influence oxygen transport and
oxygen tissue delivery in endotoxic and hemorrhagic shock ?
in: L.B. Hinshaw, B.G. Cox: The fundamental mechanisms of shock, Plenum New York, London, 1972
pp. 167 - 175
49. Halter, J.B., A.E.Pflug, D.Porter jr.
Mechanism of plasma catecholamine increases during stress in man.
J.Clin., Endocrinol.Metab. 45: 936 1977
50. Hamilton, W.F., Moore, J.W. Kinsman, J.M. and R.G.Spurling
Simultaneous determination of the greater and lesser circulation time, of the mean velocity of blood flow through the heart and lungs, of the cardiac output and an approximation of the amount of blood actively circulating in the heart and lungs.
Amer.J.Physiol., 85, 377

51. Hausamen, T.U., Helger, R., Rick.W. and Gross W.
Optimal conditions for the determination of serum alkaline phosphatase by a new kinetic method.
Clin.Chem.Acta, 15, 241 1967
52. Hayes, M.A., R.Brandt
Carbohydrate metabolism in the immediate postoperative period
Surgery: 32: 819 1952
53. Heuckenkamp. P.U.,
Verwertung und Stoffwechseleffekte parenteral zugeführter Hexosen.- Ein Beitrag zur parenteralen Ernährung des Menschen.
München: Med.-Hab.-Schr. 1974
54. Hinton, P., S.Littlejohn, S.P.Allison, J.Lloyd
Insulin and glucose to reduce catabolic response to injury in burned patients.
Lancet 1:767 1971
55. Hirsch, E.F., T.Nakajima, G.Oshima, E.G.Erdös, C.M.Herman
Kinin system responses in sepsis after trauma in man
J.Surg.Res. 17:147 1974
56. Huth, K., Grieben und D.Harms, Kiel
Experimentelle Untersuchungen zur Wirkung parenteraler Fettgabe- eine Blindstudie

57. Huth, K., P.Hasenkopf
Blutgerinnungsveränderungen bei parenteraler
Ernährung mit Fettemulsionen
(Vortrag 1969)
58. Hohorst, H.J.,
L - (+) - Lactat
in: Bergmeyer, H.U., Methoden der enzymatischen
Analyse Band II, Verlag Chemie, Weinheim, 1970
1425
59. Irving, M.H., D.Varga, D.J.Gillett, D.F.J.Halmagyi
The effect of adrenergic blockade upon shock indu-
ced lactacidosis in sheep.
Br.J.Surg. 55: 780 - 785 1968
60. Karmen, A.
Transaminase activity in human blood
J.Clin.Invest., 34, 126 1955
61. Kety, S.,
The theorie and applications of the exchange of
inert gas at the lungs and tissues
Pharmacol.Rev., 3 , 1 1951
62. Knudsen, J.
Duration of hypoxaemia after uncomplicated upper
abdominal and thoracoabdominal operations
Anaesthesia 25: 372 - 377 1977

63. Kreyszig, E.
Statistische Methoden und ihre Anwendungen.
Verlag Vandenhoeck und Ruprecht, Göttingen
1967
64. Kommerell, B.
Aktivierung der Blutgerinnung durch Nahrungs-
fette,:in Schetter und Saunwald, Pathophys.u.
klin.Aspekte des Fettstoffwechsel
65. Labhart A.,
Klinik der inneren Sekretion
Springer Verl.Heidelberg, Berlin, New Yorg, 1978
66. Lasch, H., Krecke, H.J. Rodriguez-Erdmann, F.
Sessner, H.H. und Schütterle G.,
Verbrauschoagulopathien
(Pathogenese und Therapie) Folia haemat.N.F. 6:325
1961
67. Leriche,R.,
Philosophie der Chirurgie
Rascher, Zürich, 1954
68. Leuthardt,F.,K.Stuhlfaust
Biochemische, physiologische und klinische Probleme
des Fruktosestoffwechsels
in: Med.Grundlagenforschung, Thieme, Stuttgart
1960

69. Levenson, S.M., E.J.Pulaski, L.R.M. Del Guerico
Metabolic changes associated with injury
in: L.M.Zimmermann, R.Levine: Physiologic
principles of surgery
W.B.Saunders, Philadelphia, 1964 pp 1 - 43
70. Lipson
Thrombozytopenia after intralipid infusion in a neonate
Lancet: 1462 1974
71. Logan, D.A., A.A.Spence, G.Smith
Postoperative pulmonary function
Anaesthesia 32: 3 - 7 1977
72. Long, G.L., L.Spencer, J.M.Kinney, J.W.Geiger
Carbohydrate metabolism in man: effect of dective
aperations and major injury
J.appl.Physiol. 31: 110 - 116 1971
73. Long, G.L., J.M.Kinney, J.W.Geiger
Non supressibility of gluconeogenesis by glucose
in septic patients
Metabolism 25: 193 - 201 1976
74. Mäenpää, P.H., K.Raivio, M.P.Kekomäki
Five adenine nucleolides: fructose induced depletion
and its effect on protein synthesis
Science 161: 1253 1968

75. Madsen, S.N., F.Fog-Moller, C.Christiansen
T.Vester-Andersen, A.Engquist
Cyclic AMP, adrenaline and noradrenaline in
plasma during surgery
Br.J.Surg. 65: 191 - 193 1978
76. Mellanby, J. und D.H.Williamson
Acetacetat
in: Bergmeyer H.U.
Methoden der enzymatischen Analyse, Band II
Verlag Chemie, Weinheim, 1970 1776
77. Meng, H.C., J.S.Kaley
Amer.Clin.Nutr. 16, 1965
78. Moore, F.D.,
Metabolic care of the surgical patient
Philadelphia, London, Saunders 1959
79. Moore, F.D., M.F.Brennan
Surgical injury, body composition, protein meta-
bolism and neuroendocrinology
in: W.F. Ballinger: Manual of surgical nutrition
W.B.Saunders, Philadelphia, 1975 pp 169 - 222
80. Morales M.F.,
A note of the physiological arrangement of the
tissue
Bull.Math.Biophys. 7, 47

81. Panther-Brick
Thrombozytopenia
Lancet 857 1975
82. Richards, J.R.
Metabolic responses to injury, infection and
starvation: an overview in:
Richards, J.R., J.M. Kinney:
Nutritional aspects of care in the critically ill
Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York
273 - 302 1977
83. Ross, H., J.D.A. Johnston, T.A. Welborn, A.D. Wright
Effect of abdominal operation on glucose tolerance
and serum levels of insulin, growth hormone and
hydrocortisone
Lancet: 2: 563 - 566 1966
84. Rowlands, B.J., A.E.B. Giddings, R.G. Clark
Changes in plasma lactate phosphate and uric
acid during postoperative carbohydrate infusion
Br.J.Surg. 64: 424 1977
85. Rowlands, B.J., R.G. Clark
Postoperative amino acid infusion: an appraisal
Br.J.Surg. 65: 384 1978
86. Ryan, N.T., George, B.C., Egdahl, D.H., Egdahl, R.H.
Chronic tissue insulin resistance following
haemorrhagic shock
Am.Surg. 180, 402 1974

87. Ryan, N.T.
Metabolic adaptations for energy products during
trauma and sepsis
Surg.Clin.North Amer. 56: 1073 - 1090 1976
88. Schmidt, E., F.W.Schmidt
Enzymbestimmungen im Serum bei Leber-Erkrankungen
Funktions-Muster als Hilfsmittel der Diagnose
Enzym.Biol.Clin. 3, 1 1963
89. Schmitz-Feuerhake, Tägder, K., Fröhlich, H.,
Pixberg, H., Pichlmayer H., D.Gauch
Durchblutungsmessung mit ^{133}Xe nach der In-
halationsmethode
Gesellschaft für Nuklearmedizin, Mitteilung 135
90. Schultis, K.
Veränderungen im Kohlenhydrat- und Fettstoffwech-
sel nach Operationen und Traumata
Giessen: Med.Hab.Schr. 1970
91. Sestoft, L., Tonnesen, F.W.Hansen, S.Dangaard
Fructose and glyceraldehyde metabolism in iso-
lated perfused pig liver
Eur.J.Biochem. 30: 542 1972
92. Schultis, K.
Postaggressionsstoffwechsel als Adaptation und
als Krankheit
in: Postaggressionsstoffwechsel I, S. 3 - 9
F.K.Schattauer-Verlag, Stuttgart, New-York 1976

- 92a. Stern-Sträter, J.
Untersuchungen über die Speicherung verschiedener
Fettemulsionen in den Retikuloendothelzellen der
Leber.
Diss. Freiburg i.Breisgau 1970
- 92b. Söling, H.D.
Wirkungsmechanismus des Insulins. Die Insulin-
wirkung auf das Lebergewebe.
in: E.F.Pfeiffer: Handburch des Diabetes mellitus
München: Lehmann, 1969, S. 511
93. Stoner, H.B.
Responses to injury-past research and future
plans,
in: W.Shumer, J.J.Spitzer, B.E.Marshall:
Advances in shock research 2: 1 - 9, New York,
Alan R.Liss. 1979
94. Strumia, M.M., Sample, A.B. and E.D.Hart
An improved micro hematocrit method
Amer.J.Clin.Path. 24, 1016 1954
95. Thomsen, V.
Studies of trauma and carbohydrate metabolism
with special reference to the existence of
traumatic diabetes
Acta Med.Scand., Suppl. 91 : 1 1938
96. Thoren, L.
Metabolic response to injury
in: L.M.Nyhus: Surgery Annual Vol. 7: 53 - 70
1975

97. Veall, N., B.L.Mallet
Regional, cerebral blood flow determination by
¹³³Xenon-Inhalation and external recording: the
effect of arterial recirculation.
Clin.Sci. 30, 353 1966
98. Watson, D.,
A simple method for the determination of serum
cholesterol.
Clin.Chem.Acta, 5, 637 1960
99. Wicklmayr, M., G.Dietze, B.Günther, L.Mayer,
I.Böttger, R.Geiger, K.Schultis
Verbesserung der gestörten Glukoseverwertung
durch Bradykinin bei Diabetikern und bei Pa-
tienten im operativen Stress.
Klin.Wschr. 56: 1077 1978
100. Wieland, O.H., F.Matschinsky
Zur Natur der antiketogenen Wirkung von Glyzerin
und Fruktose.
Life Sci. 2: 49 1962
101. Williamson, D.H., J.Mellanby
β-Hydroxybutyrat
in: Bergmeyer, H.U., Methoden der enzymatischen
Analyse. Bd. II, Verlag Chemie, Weinheim 1970,1772
- 102 Williamson, D.H., R.Scholz, E.T.Browning
Control mechanism of glucogenesis and ketogenesis
J.Biol.Chem. 244: 4617 1969

- 102a. Wilmore, D.W., J.M. Long, A.D. Mason jr.,
J.W. Skreen, B.A. Pruitt jr.
Catecholamines. Mediator of the hypermetabolic
response to thermal injury.
Ann.Surg. 180: 653 1974
- 102b. Wilmore, D.W., J.M. Long, A.D. Mason jr.
B.A. Pruitt jr.
Stress in surgical, patients as a neurophysiologic
reflex response - collective review
Surg.: Gynecol.Obstetr. 142: 257 1976
103. Wilmore, D.W.
Hormonal responses and their effect on metabolism
Surg.Clin.North Amer. 56: 999 1976
104. Wilmore, D.W.
The metabolic management of the critically ill
Plenum Press New York, London 1978
105. Woods, H.F., K.G.M.M. Alberti,
Danger of intravenous fructose
Lancet, 2: 1354 1972
106. Woods, H.F.,
Hepatic accumulation of metabolites after fructose-
loading
Symp.Clin.Metab.Asp.Fructose, p.87 1972
107. Woods, H.F., L.V. Egglestone, H.A. Krebs,
Biochem.J. 119, 501 1970

108. World Med.Ass.
Declaration of Helsinki,
Br.med.J.II, 177 1964
109. Wright, P.D., Henderson, K. Jonston, J.D.A.Glück
Utilisation and insulin secretion after surgery
in man.
Br.J.Surg. 61, 5 1974
110. Wright,P.D., Johnston J.D.A.
Insulin and glucose tolerance during and after
surgical operation
Br.J.Surg. 60, 309 1973
111. Wroblewski, F.
Serum glutamic pyruvic transaminase in cardiac
and hepatic disease.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 91, 569. 1956
112. Zierler, K.L.
Circulation times and the theorie of indicator
dilution methods for determing blood flow and volume.
In handbook of physiology, Section 2: Circulation,
Vol.I. 585
W.F.Hamilton, ed., Washington D.C., Amer.Physiol.
Society.
113. Zittel, R.X., K.L.Schaller, W.Oehlert
Münch.Med.Wschr. 109: 349 1967

Tabelle :

Arterielle (A) und lebervenöse (V) Konzentrationen ($\mu\text{mol}/100\text{ ml}$) von Glukose (GLU) und Fruktose (FRU) vor und während einer Infusion von Fruktose¹ bei gesunden Probanden 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit.

GLU	Name	Basal, 0 ^t	10	20	30	40
G.H.	A	370,0	505,0	560,0	550,0	540,0
	V	444,5	560,0	615,0	600,0	590,0
R.P.	A	460,5	463,0	470,0	477,0	501,0
	V	500,3	501,0	533,0	537,0	539,0
S.H.	A	471,8	564,0	642,0	636,0	634,0
	V	525,5	610,0	659,0	659,0	635,0
H.W.	A	445,8	496,0	521,0	509,0	460,0
	V	518,8	593,0	543,0	549,0	520,0
S.R.	A	515,0	640,0	635,0	640,0	-
	V	570,0	710,0	710,0	670,0	-

FRU

G.H.	A	-	205,5	215,0	215,0	190,0
	V	-	100,0	105,0	95,0	95,0
R.P.	A	-	156,0	137,0	166,0	188,0
	V	-	61,0	55,0	71,0	77,0
S.H.	A	-	172,0	180,0	188,0	176,0
	V	-	81,0	83,0	93,0	95,0
H.W.	A	-	185,0	193,0	206,0	218,0
	V	-	82,0	80,0	80,0	101,0
S.R.	A	-	230,0	190,0	220,0	-
	V	-	90,0	90,0	110,0	-

Zeichenerklärung siehe Tabelle :3

Tabelle :

Arterielle (A) und lebervenöse (V) Konzentrationen ($\mu\text{mol}/100\text{ ml}$) von Laktat (LAK) und Pyruvat (PYR) vor und während einer Infusion von Fruktose¹ bei gesunden Probanden 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit.

<u>LAK</u>	Name	Basal, 0 ^t	10	20	30	40
G.H.	A	35,2	56,9	65,0	123,9	139,0
	V	30,8	72,7	74,1	132,0	152,7
R.P.	A	79,8	175,7	199,3	194,6	204,7
	V	70,5	250,3	236,9	259,5	267,3
S.H.	A	44,8	106,0	112,1	109,3	139,4
	V	25,5	115,5	118,2	119,6	183,7
M.W.	A	40,7	119,6	145,1	161,9	170,6
	V	25,0	155,1	155,8	218,3	234,0
S.R.	A	44,3	89,7	89,8	91,1	-
	V	41,7	106,8	122,8	130,3	-

PYR

G.H.	A	4,0	5,7	6,0	8,2	9,4
	V	1,7	5,8	6,6	9,5	20,9
R.P.	A	6,2	16,9	18,3	16,5	12,3
	V	7,4	32,7	34,3	34,2	30,9
S.H.	A	4,1	10,0	6,8	7,3	7,6
	V	2,0	14,9	13,0	13,8	14,6
H.W.	A	3,7	10,1	7,4	6,3	5,7
	V	2,8	24,6	22,4	26,6	20,2
S.R.	A	3,8	5,8	5,4	5,3	-
	V	2,0	11,1	10,0	11,0	-

Zeichenerklärung siehe Tabelle : 3

Tabelle :

Arterielle (A) und lebervenöse (V) Konzentrationen ($\mu\text{mol}/100\text{ ml}$) von Freien Fettsäuren (FFS) und Glyzerin (GLY) vor und während einer Infusion von Fruktose¹ bei gesunden Probanden 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit.

<u>FFS</u>	Name	Basal	0 ^t	10	20	30	40	
	G.H.	A	58,3	38,3	38,3	35,0	31,0	
		V	37,0	30,4	23,8	21,8	20,5	
	R.P.	A	44,1	33,7	32,2	27,6	24,3	
		V	32,2	32,2	23,8	19,8	19,8	
	S.H.	A	89,6	72,6	71,3	83,2	81,7	
		V	60,9	57,3	50,7	48,7	48,2	
	H.W.	A	79,2	72,9	69,3	59,4	60,6	
		V	49,5	50,2	38,3	36,3	36,3	
	S.R.	A	66,0	75,1	64,0	59,4	-	
		V	41,6	58,6	48,7	46,9	-	
	<u>GLY</u>							
	G.H.	A	14,6	10,6	10,1	10,4	10,1	
		V	5,7	4,1	3,9	3,1	3,4	
	R.P.	A	5,1	4,3	4,9	4,9	4,8	
		V	1,4	1,6	1,6	1,7	1,4	
	S.H.	A	14,0	9,5	11,1	12,4	11,5	
		V	3,9	4,0	3,9	4,6	4,1	
	H.W.	A	11,2	11,8	9,9	9,8	11,4	
		V	3,4	4,2	3,5	3,7	4,2	
	S.R.	A	8,6	10,8	9,4	9,9	-	
		V	3,1	4,4	4,3	4,3	-	

Zeichenerklärung siehe Tabelle : 3

Tabelle :

Arterielle (A) und lebervenöse (V) Konzentrationen ($\mu\text{mol}/100\text{ ml}$) von β -Hydroxybutyrat (β -HOB) und Azetazetat (AZAZ) vor und während einer Infusion von Fruktose¹ bei gesunden Probanden 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit.

<u>β-HOB</u>	Name	Basal, 0 ^t	10	20	30	40
G.H.	A	14,0	9,4	5,0	2,8	3,5
	V	22,0	12,4	8,0	5,8	3,8
R.P.	A	-	-	-	-	-
	V	-	-	-	-	-
S.H.	A	31,3	29,7	27,5	27,8	23,7
	V	49,8	28,2	21,9	21,8	18,6
H.W.	A	6,0	4,5	3,2	3,4	3,0
	V	10,8	7,6	5,0	4,3	3,8
S.R.	A	14,2	15,6	13,1	8,6	-
	V	26,4	23,1	23,5	19,5	-
<u>AZAZ</u>						
G.H.	A	17,1	11,6	8,2	5,3	4,2
	V	29,2	19,3	12,1	8,6	4,8
R.P.	A	2,8	3,7	3,6	2,7	1,9
	V	4,4	3,9	3,5	3,3	3,0
S.H.	A	18,4	13,4	8,8	8,0	6,6
	V	26,7	17,1	12,8	10,0	7,6
H.W.	A	5,2	3,0	1,8	1,7	1,6
	V	9,1	6,4	3,4	2,0	2,2
S.R.	A	9,4	9,0	6,2	3,1	-
	V	18,5	14,6	9,1	7,2	-

Zeichenerklärung siehe Tabelle : 3

Tabelle :

Arterielle (A) und lebervenöse (V) Redoxquotienten der Systeme Laktat/Pyruvat (LAK/PYR) sowie β -Hydroxybutyrat/Azetazetat (β -HOB/AZAZ) vor und während einer Infusion von Fruktose¹ bei gesunden Probanden 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit.

LAK/PYR

Name		Basal, 0 ^t	10	20	30	40
G.H.	A	8,8	10,0	10,8	13,0	14,8
	V	18,1	12,5	11,2	13,9	7,3
R.P.	A	12,9	10,4	10,9	11,8	16,6
	V	9,5	7,7	6,8	7,6	8,7
S.H.	A	10,9	10,6	16,5	15,0	18,3
	V	12,8	7,8	9,1	8,7	12,6
H.W.	A	11,0	11,8	19,6	25,7	29,8
	V	8,9	6,3	6,9	8,2	11,6
S.R.	A	11,6	15,5	16,5	17,3	-
	V	20,8	9,6	12,3	11,8	-

β -HOB/AZAZ

G.H.	A	0,8	0,8	0,6	0,5	0,8
	V	0,8	0,6	0,7	0,7	0,8
R.P.	A	-	-	-	-	-
	V	-	-	-	-	-
S.H.	A	1,7	2,2	3,1	3,6	3,6
	V	1,9	1,6	1,7	2,2	2,3
H.W.	A	1,2	1,5	1,9	2,0	1,9
	V	1,2	1,2	1,5	2,2	1,6
S.R.	A	1,5	1,7	2,1	2,8	-
	V	1,4	1,6	2,6	2,7	-

Zeichenerklärung siehe Tabelle :3

Tabelle :

Arterielle (A) und lebervenöse (V) Konzentrationen ($\mu\text{mol}/100\text{ ml}$) von Glukose (GLU) und Fruktose (FRU) bei operierten Patienten, vor und während einer Infusion von Fruktose¹.

GLU	Name	Basal, 0 ^t	10	20	30	40
M.A.	A	451,0	558,0	678,0	715,0	725,0
	V	519,8	664,0	810,0	810,0	795,0
B.S.	A	703,8	710,0	720,0	730,0	730,0
	V	753,8	810,0	810,0	810,0	795,0
K.J.	A	655,0	690,0	730,0	730,0	770,0
	V	745,0	790,0	820,0	830,0	870,0
P.H.	A	822,3	863,0	902,0	906,0	989,0
	V	857,0	905,0	965,0	997,0	1060,0

FRU

M.A.	A	-	175,0	181,0	177,0	177,0
	V	-	115,0	105,0	109,0	113,0
B.S.	A	-	197,0	190,0	195,0	195,0
	V	-	120,0	130,0	125,0	125,0
K.J.	A	-	195,0	205,0	210,0	215,0
	V	-	99,0	109,0	109,0	109,0
P.H.	A	-	287,0	295,0	302,0	306,0
	V	-	171,0	167,0	171,0	159,0

Zeichenerklärung siehe Tabelle : 3

Tabelle :

Arterielle (A) und lebervenöse (V) Konzentrationen ($\mu\text{mol}/100 \text{ ml}$) von Laktat (LAK) und Pyruvat (PYR) bei operierten Patienten vor und während einer Infusion von Fruktose¹.

<u>LAK</u>	Name	Basal, 0 ^t	10	20	30	40
M.A.	A	32,3	44,9	47,5	56,7	58,3
	V	12,8	15,9	24,5	27,3	38,0
B.S.	A	24,1	79,1	103,7	131,7	160,8
	V	18,5	99,5	115,5	147,6	185,7
K.J.	A	55,8	85,7	93,3	107,8	129,7
	V	20,4	68,1	86,6	98,5	126,7
P.H.	A	64,7	98,5	107,2	115,0	138,5
	V	22,9	86,4	103,3	104,8	119,0

PYR

M.A.	A	4,3	4,8	6,0	5,9	6,1
	V	3,3	3,4	3,1	4,2	4,9
B.S.	A	7,3	11,5	12,2	18,9	22,6
	V	4,0	20,7	22,5	27,0	35,5
K.J.	A	5,7	10,2	13,0	14,6	16,0
	V	2,3	6,0	8,8	11,0	15,0
P.H.	A	5,5	8,9	9,4	9,3	11,4
	V	4,4	13,0	11,7	12,2	17,1

Zeichenerklärung siehe Tabelle : 3

Tabelle :

Arterielle (A) und lebervenöse (V) Konzentrationen ($\mu\text{mol}/100 \text{ ml}$) von Freien Fettsäuren (FFS) und Glyzerin (GLY) bei operierten Patienten drei Stunden post operationem vor und während einer Infusion von Fruktose¹.

<u>FFS</u>	Name	Basal, 0 ^t	10	20	30	40
M.A.	A	161,0	85,0	82,0	75,0	74,0
	V	81,0	70,0	61,0	49,0	51,0
B.S.	A	60,3	62,0	66,0	73,0	86,0
	V	44,5	48,0	49,0	44,0	41,0
K.J.	A	129,8	110,0	98,0	64,0	63,0
	V	82,8	62,0	59,0	49,0	45,0
P.H.	A	77,8	61,0	62,0	63,0	56,0
	V	37,5	39,0	37,0	48,0	44,0

<u>GLY</u>						
M.A.	A	14,5	9,0	11,0	11,0	13,0
	V	6,0	4,0	5,0	5,0	4,0
B.S.	A	11,0	10,0	12,0	12,0	13,0
	V	4,0	5,0	5,0	5,0	5,0
K.J.	A	12,0	8,0	8,0	7,0	7,0
	V	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
P.H.	A	9,3	7,0	6,0	5,0	4,0
	V	4,3	4,0	3,0	3,0	3,0

Zeichenerklärung siehe Tabelle :3

Tabelle :

Arterielle (A) und lebervenöse (V) Konzentrationen ($\mu\text{mol}/100 \text{ ml}$) von β -Hydroxybutyrat (β -HOB) und Azetazetat (AZAZ) bei operierten Patienten drei Stunden post operationem vor und während einer Infusion von Fruktose¹.

<u>β-HOB</u>	Name		Basal, 0 ^t	10	20	30	40
M.A.	A		7,6	9,4	7,9	9,6	9,6
	V		3,9	4,7	7,9	6,5	7,8
B.S.	A		3,3	6,9	8,5	7,0	7,1
	V		4,6	4,8	5,1	5,5	5,2
K.J.	A		9,7	8,4	7,2	7,4	8,1
	V		8,8	11,3	9,8	9,0	8,4
P.H.	A		11,8	11,1	11,4	12,4	12,1
	V		5,2	6,6	8,8	8,6	7,0

AZAZ

M.A.	A		4,6	3,0	2,3	2,3	2,1
	V		4,1	1,9	1,5	1,6	1,4
B.S.	A		1,8	1,8	1,6	2,1	2,0
	V		1,8	1,3	1,3	1,7	1,7
K.J.	A		2,2	2,1	1,8	2,0	1,7
	V		1,7	1,9	1,6	1,4	1,4
P.H.	A		3,2	1,8	1,9	3,8	5,3
	V		3,1	2,5	3,7	2,5	2,5

Zeichenerklärung siehe Tabelle : 3

Tabelle :

Arterielle (A) und lebervenöse (V) Redoxquotienten der Systeme Laktat/Pyruvat (LAK/PYR) und β -Hydroxybutyrat/Azetazetat (β -HOB/AZAZ) bei operierten Patienten drei Stunden post operationem vor und während einer Infusion von Fruktose¹.

<u>LAK/PYR</u>	Name	Basal, 0 ^t	10	20	30	40
M.A.	A	7,6	9,4	7,9	9,6	9,6
	V	3,9	4,7	7,9	6,5	7,8
B.S.	A	3,3	6,9	8,5	7,0	7,1
	V	4,6	4,8	5,1	5,5	5,2
K.J.	A	9,8	8,4	7,2	7,4	8,1
	V	8,8	11,3	9,8	9,0	8,4
P.H.	A	11,8	11,1	12,4	12,4	12,1
	V	5,2	6,6	8,8	8,6	7,0

β -HOB/AZAZ

M.A.	A	4,6	3,0	2,3	2,3	2,1
	V	4,1	1,9	1,5	1,6	1,4
B.S.	A	1,8	1,8	1,6	2,1	2,0
	V	1,8	1,3	1,3	1,7	1,7
K.J.	A	2,2	2,1	1,8	2,0	1,7
	V	1,7	1,9	1,6	1,4	1,4
P.H.	A	3,2	1,8	1,9	3,8	5,3
	V	3,1	2,5	3,7	2,5	2,5

Zeichenerklärung siehe Tabelle :3

Herrn Prof. Dr. H. Mehnert danke ich für die Annahme meiner Arbeit und für die freundliche Übernahme des Koreferates.

Herrn Prof. Dr. G. Dietze danke ich für die Überlassung des Themas, seine Hilfsbereitschaft und Unterstützung sowie für die Übernahme des Referats.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. habil. M. Wicklmayr, der mir bei der Erstellung der Arbeit stets behilflich war und mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Lebenslauf

Ich, Ulrich S p e e r , wurde am 7. August 1951 in Aholming, Niederbayern, als Sohn des Arztes Dr. Viktor Speer und seiner Ehefrau Hanna, geboren. Nach dem Besuch der evangelischen Volksschule in Plattling trat ich 1961 in das Comenius-Gymnasium in Deggendorf ein. Dort legte ich 1971 das Abitur ab. Noch vor dem Beginn meines Studiums der Humanmedizin im SS 1975 in München leistete ich meinen Wehrdienst ab, studierte Rechtswissenschaften und Betriebswirtschaft in Regensburg.

Im Mai 1981 schloß ich mein Medizinstudium in München ab. Nach Erfüllung der erforderlichen Voraussetzungen erhielt ich im Mai 1981 meine Approbation als Arzt. Im Mai 1976 heiratete ich meine Frau Elisabeth. Unsere Kinder sind Eva, geb. 1978 und Johanna, geb. 1981.

